*Année 1973* N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BEAUJON - BICHAT

160

# THESE

POUR LE

## DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

**Marie Noël GAYRAL née FERRIEN**

LE 8 NOVEMBRE 1942 A SAVIGNY LE TEMPLE (SEINE ET MARNE)

*Interne des Hôpitaux de Paris*

*Ex Attachée - Assistante de Physiologie à la Faculté de Bicêtre*

*Presentée et soutenue publiquement le ............................ 1973*

## ETUDE CLINIQUE

## DE 262 CAS DE STERILITE MASCULINE

PRESIDENT : MONSIEUR FAUVERT, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS V[e]

Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

BEAUJON - BICHAT

# THESE

POUR LE

## DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR


**Marie Noël GAYRAL née FERRIEN**

LE 8 NOVEMBRE 1942 A SAVIGNY LE TEMPLE (SEINE ET MARNE)

*Interne des Hôpitaux de Paris*

*Ex Attachée - Assistante de Physiologie à la Faculté de Bicêtre*


*Presentée et soutenue publiquement le ............... ............1973*

## ETUDE CLINIQUE

## DE 262 CAS DE STERILITE MASCULINE

PRESIDENT : MONSIEUR FAUVERT, PROFESSEUR.


Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

en témoignage de ma reconnaissance
et de ma profonde affection.

A mon Mari, François.

A Olivier, mon Fils.

A Pierre, Marie José et Eric, mes Frères et Soeur.

A toute ma famille et belle famille.

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549212_0003

Au Professeur FAUVERT

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider cette thèse.

Au Docteur A. NETTER

qui fut mon maître d'externat puis d'internat et m'a permis de réaliser cette thèse dans son service.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma très vive reconnaissance.

Au Docteur D. MILLET

dont la contribution fut essentielle
à la réalisation de ce travail.

Qu'il soit assuré de toute mon estime
et de mon amitié.

Au Docteur E. VENDRELY

à qui revient l'étude de la plus grande partie des biopsies testiculaires.

A mes maîtres d'Internat :

- Docteur BLANCHON
- Professeur B. DREYFUS
- Professeur GILBERT-DREYFUS
- Docteur ISRAEL-ASSELAIN
- Docteur MUSSET
- Docteur A. NETTER
- Docteur SEBAOUN

A mes maîtres d'Externat :

- Docteur BOUSSER
- Professeur CAROLI
- Docteur CATINAT
- Professeur DI MATTEO
- Professeur HAMBURGER
- Professeur LAROCHE
- Docteur MOREL-FATIO
- Docteur VIALATTE

# ETUDE CLINIQUE DE 262 CAS DE STERILITE MASCULINE

## P L A N

I - INTRODUCTION.

II - ETUDE ANALYTIQUE DE 262 OBSERVATIONS.

A - METHODES.

B - FREQUENCE des différentes causes de stérilité masculine.

C - ETUDE ANALYTIQUE avec au sein de chaque étiologie :

- les constatations que nous avons faites,
- les commentaires.

1 - LES STERILITES SECRETOIRES :

- Varicocèle.
- Cryptorchidie.
- Stérilité sécrétoire idiopathique.
- Séquelles d'orchite.
- Syndrome de Klinefelter et autres anomalies chromosomiques.
- Syndrome de Del Castillo.
- Causes : . neuropsychiques,
  . métaboliques,
  . toxiques.
- Hypogonadismes hypogonadotropes.

2 - LES STERILITES EXCRETOIRES :

- Annexites non obstructives.
- Azoospermies excrétoires.

D - CLASSIFICATION DES STERILITES MASCULINES.

III - INDICATIONS ET RESULTATS THERAPEUTIQUES.

IV - PRONOSTIC.

V - DEDUCTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES.

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

# INTRODUCTION

La responsabilité de l'homme dans la genèse de la stérilité du couple est très fréquente :

Le pourcentage de cas où l'absence de maternité semble incomber à l'homme varie de 16 à 50 % selon les auteurs :

16 % pour Gaudefroy (88)
40 % pour Varangot (250)
50 % pour Bayle et Gouygou (21)

De plus, il n'est pas rare que l'homme et la femme conjuguent leurs imperfections de telle sorte que la grossesse espérée ne survient pas.

De cette observation courante, il ressort que l'étude de la stérilité d'un couple doit comporter obligatoirement et dans tous les cas l'examen de l'homme et de la femme.

C'est ainsi qu'ont été suivis dans le service du Professeur Netter à l'Hôpital Necker entre 1969 et 1972, 262 cas de stérilité masculine.

Notre travail comporte :

- Une analyse de ces 262 observations réparties en différents chapitres étiologiques, avec au terme de ce rapport une classification des stérilités masculines.
- Une étude critique des différentes thérapeutiques avec exposition des résultats obtenus.
- Une appréciation des éléments du pronostic.
- Une tentative à partir de ces cas pathologiques de déductions sur la physiologie de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

# CHAPITRE II

# ETUDE ANALYTIQUE

# DE 262 OBSERVATIONS DE STERILITE MASCULINE

A - METHODES.

B - FREQUENCE DES DIFFERENTES CAUSES DE STERILITE.

C - ETUDE ANALYTIQUE AVEC AU SEIN DE CHAQUE ETIOLOGIE :

- Les constatations que nous avons faites,
- et quelques commentaires.

D - CLASSIFICATION DES STERILITES MASCULINES.

# A - METHODES

L'étude analytique dans les différents groupes a été menée toujours de la même manière.

1 - Nombre de patients :

- en valeur absolue,
- en pourcentage par rapport à la totalité des stérilités étudiées,
- en pourcentage par rapport au nombre de stérilités d'origine sécrétoire ou excrétoire.

2 - Répartition des patients en fonction de leur âge et moyenne de l'âge au sein du groupe.

3 - Caractère primaire ou secondaire de la stérilité.

4 - Eventuelles associations pathologiques.

5 - Taille des testicules :

En fait seule la longueur a été appréciée :

. 50 mm ⟶ N (normale)
. de 40 à 50 mm ⟶ 3/4 N
. de 30 à 40 mm ⟶ 2/3 N
. de 25 à 30 mm ⟶ 1/2 N

6 - Spermogramme avec évaluation successive de :

. <u>l'oligosperme</u> :

Nous avons admis à la suite de Mac Leod (152) qu'un sperme normal contient au moins $20.10^6$ spermatozoïdes (Sz)/$cm^3$, qu'en deçà

existe une oligospermie et nous avons réparti les patients en fonction du chiffre de spermatozoïdes :

Classe I : $< 1.10^6$ Sz/cm$^3$
Classe II : de 1 à $5 . 10^6$ Sz/cm$^3$
Classe III : de 5 à $10.10^6$ Sz/cm$^3$
Classe IV : de 10 à $20.10^6$ Sz/cm$^3$
Classe V : $\geqslant 20 . 10^6$ Sz/cm$^3$

. l'asthénospermie :

La mobilité peut être considérée comme normale s'il existe plus de 60 % de spermatozoïdes mobiles à la 1ère heure. En decà il y a asthénospermie et là encore nous avons adopté plusieurs classes :

Classe I : 0 à 40 % de spermatozoïdes mobiles à la 1ère heure
Classe II : 40 à 60 % " " " "
Classe III : ⩾ 60 % " " " "

. La Tératospermie :

Elle n'est à prendre en considération que lorsque le pourcentage de formes normales est inférieur à 75 %.

Elle est plus ou moins importante selon qu'il existe :

Classe I : 0 à 25 % de formes normales
Classe II : 25 à 50 % de formes normales
Classe III : 50 à 75 % de formes normales
Classe IV : > 75 % de formes normales

L'appréciation du type des formes anormales selon que l'anomalie porte :

Sur la tête (macrocéphales, microcéphales; têtes effilées, têtes en bouteilles, bicéphales ...)

Sur la pièce intermédiaire ( angulation, restes cytoplasmiques).

Sur le flagelle (enroulé, coudé, court, épaissi, absent , bifide ...).

est comme nous le verrons un élément essentiel de certains diagnostics ( Mac Leod : 152 - 155 - 156, David : 54) et si le spermocytogramme le mieux individualisé reste celui du varicocèle, il y a probablement beaucoup à attendre de l'étude fine de la cytologie du sperme qui est encore mal connue d'où, une variabilité notable, il faut le dire, d'intreprétation dans des laboratoires différents et au sein d'un même laboratoire à quelques mois d'intervalle. La microscopie électronique apportera peut être de précieux renseignements.

7 - L'étude chimique du liquide séminal qui prend toute son importance lorsque l'origine excrétoire de la stérilité est soupçonnée.

Le fructose est normal de 1 à 5 mg/ml de sperme. L'acide citrique est normal aux alentours de 1500 mg/100 ml de sperme.

8 - Les Gonadotrophines :

. Les (GUT) gonadotrophines urinaires totales

- ont été dosées selon la méthode de Henry R. 1956 (110) sur les urines de 24 heures,

- ont été jugées :

= < Normales si < 5 US

= > Normales si > 25 US

. FSH et LH plasmatiques

ont été déterminées par méthode radioimmunologique. (Franchimont, 1966, 1968 - 81 - 82 - 83 -84).

La méthode de séparation des fractions libres et liées était celle de la double précipitation.

La préparation FSH de référence était le Standard A (63/16 MRC Res. Std A, 4 UI/ampoule), du Medical Research Council et la préparation LH de référence était celle du Docteur A. Hartee (7500 UI/mg).

Pour FSH : valeur moyenne normale : 4,14 mUI/ml ($\overline{m}$)
1 S D = 2,69

Pour LH : valeur moyenne normale : 13,13 mUI/ml ($\overline{m}$)
1 S D = 9,14

Les différentes valeurs trouvées ont été classées de la façon suivante :

| | F S H<br>m UI/ml | L H<br>m UI/ml |
|---|---|---|
| N = $\overline{m}$ $\pm$ 1 S D | de 1,45 à 6,83 | de 3,99 à 21,27 |
| ↘ = < ( $\overline{m}$ - 1 S D ) | < 1,45 | < 3,99 |
| ↗ = > ( $\overline{m}$ + 1 S D )<br>< ( $\overline{m}$ + 2 S D ) | de 6,83 à 9,52 | de 21,27 à 31,41 |
| ↗↗ = > ( $\overline{m}$ + 2 S D ) | > 9,52 | > 31,41 |

Pour ce dosage, dix ml ont été prélevés chez les patients, à 9 heures du matin de 1 à 10 fois. Le sang a été immédiatement centrifugé et le plasma conservé à - 30° C.

9 - La Fonction endocrine du testicule a été appréciée par le dosage :

. des 17 cétostéroïdes urinaires sur les urines de 24 h.

- par la méthode de Henry R. et Thevenet M. 1951 (109),
- Normale : de 9 à 20 mg/24 h.
  ↘ : < 9 mg/24 h.
  ↗ : > 20mg/24 h.

. <u>de la fraction Androstérone + Etiocholanolone sur les urines de 24 h,</u>

selon la méthode de Drosdowsky M., Scholler R., Jayle M.F. (64). Ce dosage a été effectué après freinage de la surrénale par la Δ X M administrée à la dose de 3 mg/j. pendant 6 jours. Les valeurs de A + E sous Δ X M ont été jugées de la façon suivante :

- Normale : de 5 à 10 mg/24 h.
- ↘ : < 5 mg/24 h.
- ↗ : > 10 mg/24 h.

. <u>de la Testostérone plasmatique</u>

Le prélèvement sanguin a été éffectué de la même façon que pour le dosage de FSH et LH plasmatique.

Le dosage de la Testostérone (M. Thevenet) a été effectué par compétition sur protéine de liaison selon le principe initialement décrit par Murphy. Le plasma de femme enceinte fortement dilué a été utilisé comme source de protéine de liaison. La séparation de la Testostérone liée et libre a été effectuée selon <u>Rosenfield</u> et coll.(200) au moyen d'une suspension visqueuse de charbon et de dextran. L'extraction de la Testostérone plasmatique a été effectuée par le dichlorométhane après alcalinisation du plasma par 10 p. 100 de Na OH ; Les extraits lavés à l'eau, évaporés, sont dosés directement par compétition.

La spécificité de la méthode n'est pas absolue puisque les composés de l'androstane, ayant un groupement 17 - β OH, entrent en compétition avec la Testostérone sur les sites de liaison.

Chez l'homme normal, cependant, l'interférence des stéroïdes autres que la Testostérone peut être négligée.

La valeur moyenne normale ($\overline{m}$) est de 760 ng/100 ml de plasma ± (1 S D = 240), les différentes valeurs trouvées ont été classées de la façon suivante :

| | Testostérone en ng/100 ml |
|---|---|
| N = $\overline{m}$ ± 1 S D | de 520 à - 1000 |
| $\searrow$ = < ( $\overline{m}$ - 1 S D )<br>> ( $\overline{m}$ - 2 S D ) | de 280 à 520 |
| $\searrow\searrow$ = < ( $\overline{m}$ - 2 S D ) | < 280 |
| $\nearrow$ = > ( $\overline{m}$ + 1 S D )<br>< ( $\overline{m}$ + 2 S D ) | de 1000 à 1240 |
| $\nearrow\nearrow$ = > ( $\overline{m}$ + 2 S D ) | > 1240 |

10 - L'histologie Testiculaire

- a été étudiée sur biopsie bilatérale effectué à l'aiguille ou chirurgicalement,

- les fragments testiculaires ont été généralementfixés au liquide de Bouin aqueux ou alcoolique et inclus dans la paraffine.

Les coupes montées, qui nous ont été fournie, l'ont été le plus souvent en utilisant la méthode trichromique de Masson.

La coloration nucléaire par la Trioxyhématéine ferrique de Hansen acidifiée, selon Gabe, permet d'avoir unr très bonne définition nucléaire pour un diagnostic cytologique.

La même lame permet de juger précisément l'importance du collagène interstitiel et des modifications des membranes basales.

Lorsque nous n'avons pu obtenir que des lames déjà colorées, elles avaient été traitées à l'azan et à la coloration de Van Gieson.

- Nous avons adopté la cotation suivante afin de faciliter l'étude comparative :

a - Hyalinisation

de 0 (Pas de hyalinisation)
à ++++ ( la presque totalité des tubes hyalinisés)

b - Sclérose des espaces interstitiels

de 0 : Absence
à +++ : Sclérose très épaisse

c - Epaisseur de la membrane basale (vitrée) de la gaine des tubes séminifères :

de N (Normale) : (1 à 2 µ)
à +++ (très épaisse) : $\geqslant$ 10 µ

d - Spermatogénèse

évaluée en établissant en 8 classes basées sur le stade le plus évolué atteint par les cellules germinales au cours de leur différenciation. Les différents types cellulaires considérés sont ceux de la classification de Clermont (42).

- Stade 0 : Tubes séminifères vides de cellules
- Stade 1 : Cellules de Sertoli seules
- Stade 2 : Cellules de Sertoli + Spermatogonies
- Stade 3 : Cellules de Sertoli + Spermatogonies + Spermatocytes rares
- Stade 4 : Cellules de Sertoli + Spermatogonies + Spermatocytes nombreux
- Stade 5 : idem stade 4 + spermatides en nombre inférieur à la normale

. Stade 6 : Spermatides nombreuses, spermatozoïdes en nombre inférieur à la normale

. Stade 7 : Tous les stades sont présents en proportions convenables, mais il y a une diminution globale du nombre de cellules germinales.

. Stade 8 : Spermatogénèse normale.

Pour chaque testicule examiné, nous avons recherché d'une part, la classe la plus nombreuse ( $S_1$ ), d'autre part, le stade le plus évolué atteint par la spermatogenèse ( $S_2$ ).

e - Le nombre de cellules germinales

Se repère surtout au stade 5 : normalement les spermatocytes sont nombreux, groupés, laissant apparaître par endroits les noyaux de cellules de Sertoli. En cas de diminution ce sont au contraire les spermatocytes qui paraissent disséminés entre les cellules de Sertoli, celles-ci prenant alors fréquemment un aspect épithélioïde.

f - Glande interstitielle

Elle a été cotée :

- Normale (N) lorsqu'existent plusieurs îlots de cellules de Leydig de petite taille (5 cellules en moyenne)
- Augmentée (+) lorsque les îlots s'étendent largement entre les tubes.
- Très augmentée (++) lorsque la glande forme une nappe continue entre les tubes.
- Diminuée (-) lorsqu'on ne constate pas de cellules de Leydig ou que l'on n'entrouve que de rares isolées.

g - La vascularisation

Normale : N

ou

Sclérose vasculaire : (Scl)

Il apparaîtra dans le texte qui suit des biopsies codées selon le principe ci-dessus.

L'ordre des signes est toujours le même à savoir celui précédemment adopté :

Le 1er correspond à la hyalinose.

Le 2ème correspond à la sclérose.

---------------------------------

Le dernier correspond à l'état de la vascularisation.

13 tableaux récapitulatifs et comparatifs de l'étude analytique au sein des différents groupes étiologiques, et des résultats thérapeutiques sont rassemblés à la fin de ce travail, numérotés de I à XIII

## B - FREQUENCE DES DIFFERENTES CAUSES DES STERILITES MASCULINES

Notre étude porte sur 262 cas de stérilites masculines qui se répartissent en (tableau A) :

- 228 stérilités d'origine sécrétoire

soit 86,5 % des cas

- 34 stérilités d'origine excrétoire

soit 12,7 % des cas

- Parmi les stérilités d'origine excrétoire :

Les Azoospermies excrétoires sont 2 fois plus fréquentes que les Annexites non obstructrives.

- Parmi les stérilités d'origine secrétoire :

. L'origine haute (hypophysaire) est très rare à coté de l'origine basse (testiculaire).

. Parmi les causes basses. La cryptorchidie et le varicocèle arrivent en tête pour la fréquence.

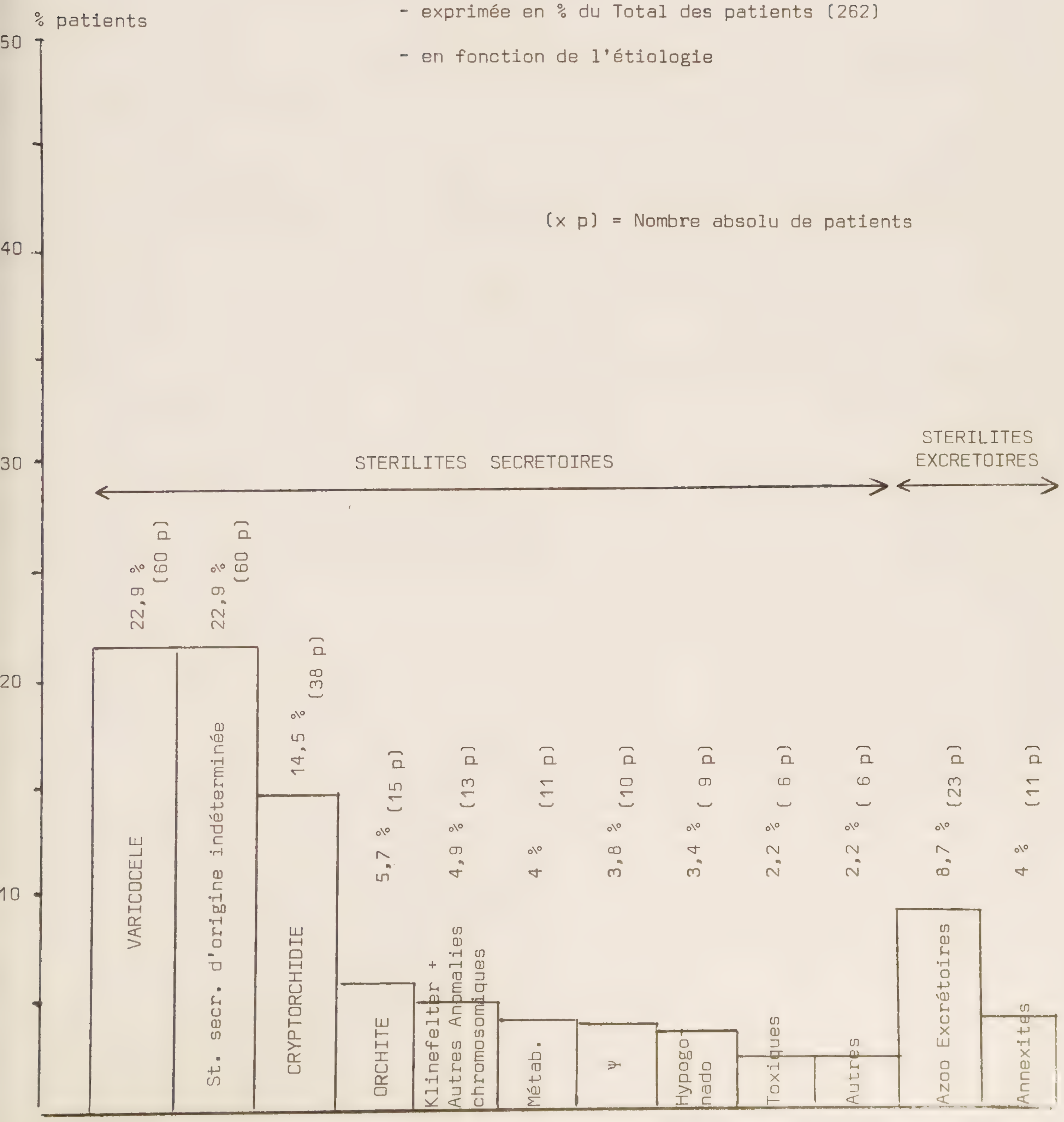
- Le tableau A résume la répartition des différentes causes au sein des 2 grands chapitres :

. Origine excrétoire
. Origine sécrétoire

( voir tableau A page suivante)

# TABLEAU A

- 262 Stérilités masculines
- Répartition
  - exprimée en % du Total des patients (262)
  - en fonction de l'étiologie



Nous avons tenté de comparer la fréquence des différentes causes de stérilités masculines :

dans la série de Dubin L. et Amelar R.D. 1971 (69)

dans la série d'Alexandre C. 1970 (12)

et dans la nôtre : Netter A. 1972.

Page suivante un tableau résumant ces constatations (Tableau B).

Seules certaines causes sont envisagées, les limites des différents chapitres variant selon les auteurs et empêchant toute comparaison valable (pour certaines étiologies).

- Parmi nos 262 patients :

a - 19 stérilités II soit 7,2 % des patients, se répartissant ainsi :

(voir tableau page 16 )

b - 243 stérilités I soit 92,7 %.

**TABLEAU B** TABLEAU COMPARATIF DE LA FREQUENCE DES CAUSES DE STERILITES MASCULINES.
VOLONTAIREMENT SEUL UN CERTAIN NOMBRE DE CAUSES SONT ENVISAGES,
LES CLASSIFICATIONS VARIANT SELON LES AUTEURS ET GENANT LA COMPARAISON DES %

| CAUSES | Auteur : Dubin L. Amelar R.D. 1971 | | Auteur : Alexandre 1970 | | Auteur : Netter A. 1973 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nb. cas /1.294/ | % | Nb. cas /534/ | % | Nb. cas /262/ | % |
| Varicocèle | 512 | 39 % | 64 | 12 % | 60 | 22,9 % |
| Cryptorchidie | 56 | 4,4 % | 48 | 9 % | 38 | 14,5 % |
| Orchite | | | 27 | 5 % | 15 | 5,7 % |
| (ourlienne) | 32 | 2,5 % | 18 | 3,3% | 8 | 3,5 % |
| Klinefelter | 32 | 2,5 % | | | 8 | 3 % |
| Autres anomalies chromosomiques | 0 | 0 % | 0 | 0 % | 5 | 1,9 % |
| Causes métaboliques | | | 60 | 11,2 % | 11 | 4 % |
| Causes psychiques | | | 38 | 7,1 | 10 | 3,8 % |
| Causes toxiques (Alcool) | | | 10 | 1,8 % | 3 | 1,1 % |
| Del Castillo | | | 5 | 0,9 % | 3 | 1,1 % |
| Hypogonado - Hypogonadotrope | | | | | 9 | 3,4 % |
| Azoo Excrétoire Total | 96 | 7,4 % | | | 23 | 8,7 % |
| origine infectieuse | 57 | 4,4 % | | | 5 | 1,9 % |
| Post vasectomie | 15 | 1,2 % | | | 0 | 0 % |
| Agénésie défférentielle | 24 | 1,8 % | | | 3 | 1,1 % |
| Autres | 0 | 0 % | | | 18 | 5,7 % |

| Causes | Nombre de cas de stérilités II | |
|---|---|---|
| Varicocèle | 3 | St. secrétoires → 15 cas (soit 6,6 % de st. secrét.) |
| Origine psychique | 3 | |
| Cryptorchidie | 2 | |
| Orchite | 2 | |
| St. sécrétoire d'origine X | 2 | |
| Origine métabolique | 1 | |
| Rx | 1 | |
| Shy Dragger | 1 | |
| Azoo excrétoire | 2 | St. excrétoires → 4 cas (soit 11% des st. excrét.) |
| Annexite | 2 | |

# C - ETUDE ANALYTIQUE

## 1 - LES STERILITES SECRETOIRES

### VARICOCELE

- Le varicocèle est comme le décrit Ivanissevitch O. dès 1918 (116) un syndrome caractérisé :

  - anatomiquement par la présence de varices intrascotales,
  - cliniquement par un reflux veineux dans la veine spermatique secondaire à une insuffisance valvulaire.

- En 1930, Wilhem S.F. (252) pense que l'importance du varicocèle comme facteur causal de stérilité est habituellement sous estimée.

- Tulloch W.S., en 1953 (247-248) est le premier a rapporter un cas de stérilité guérie par ligature de varicocèle : il s'agissait d'un varicocèle bilatéral et l'homme était azoosperme.

- Le varicocèle occupe maintenant une place de première importance dans le chapitre de la stérilité masculine,

  . par sa fréquence,

  . par les bons résultats que permet la chirurgie assurant un traitement spécifique : la ligature haute du pédicule veineux spermatique.

## PATHOGENIE DU VARICOCELE

- C'est un reflux vaineux dans la veine spermatique qui est à l'origine du varicocèle.
- La prédilection du varicocèle pour le côté gauche est due aux conditions hémodynamiques particulières de la circulation veineuse testiculaire gauche.
- Les Anastomoses qu'échangent les courants veineux du scrotum avec le côté opposé peuvent rendre compte de l'effet bilatéral de varicocèles habituellement unilatéraux gauches.

### 1 - Rappel anatomique de la circulation veineuse testiculaire

On peut décrire 2 courants veineux du scrotum :

a - Le courant profond comprend :

- Le plexus veineux antérieur ( ou v. spermatique interne)

qui . draine le sang veineux du testicule et de la tête de l'épididyme,

. donne naissance à la veine spermatique qui se jette

à droite obliquement dans la veine cave inférieure au dessous de la veine rénale,

à gauche à angle plus ou moins droit dans la veine rénale gauche le plus souvent en dehors de la veine capsulaire moyenne.

- Le plexus veineux postérieur (ou v. spermatique externe)

qui . draine le sang veineux du corps et de la queue de l'épididyme,

. contracte des anastomoses avec le plexus veineux antérieur d'une part, avec le réseau veineux scrotal profond, d'autre part, lui-même anastomosé au réseau veineux scrotal superficiel,

. se jette dans la veine épigastrique inférieure qui elle même rejoint la V.I.E.

- La veine déférentielle

qui se jette dans la veine vésicale supérieure laquelle se draine dans la V.I.I.

b - Le courant superficiel comprend :

- les veines scrotales profondes qui vont à la V.I.E.,

- les veines scrotales superficielles qui vont à la veine fémorale par la saphène interne mais aussi à l'hypogastrique par la veine honteuse interne.

En plus des anastomoses qu'échangent du même côté les différents courants, il y a des anastomoses avec le côté opposé : anastomoses pré et rétropubiennes.

2 - C'est la Phlébographie

qui a pu mettre en évidence de façon formelle le reflux veineux de la veine rénale gauche dans la veine spermatique

. M. Adjiman et A. Steg (1967) (1)
observent en phlébographie chez tous les patients porteurs de varicocèle (22 varicocèles gauches)

Une opacification rétrograde des veines spermatiques qui sont souvent 2 ou 3 même en aval de l'orifice inguinal interne

L'opacification intéresse aussi les veines scrotales superficielles et profondes et la veine déférentielle qui aboutit aux veines vésicales.

Dans 10 cas, les veines scrotales Droites sont aussi opacifiées.

Aucun des 9 sujets témoins ne présente d'opacification rétrograde des veines spermatiques.

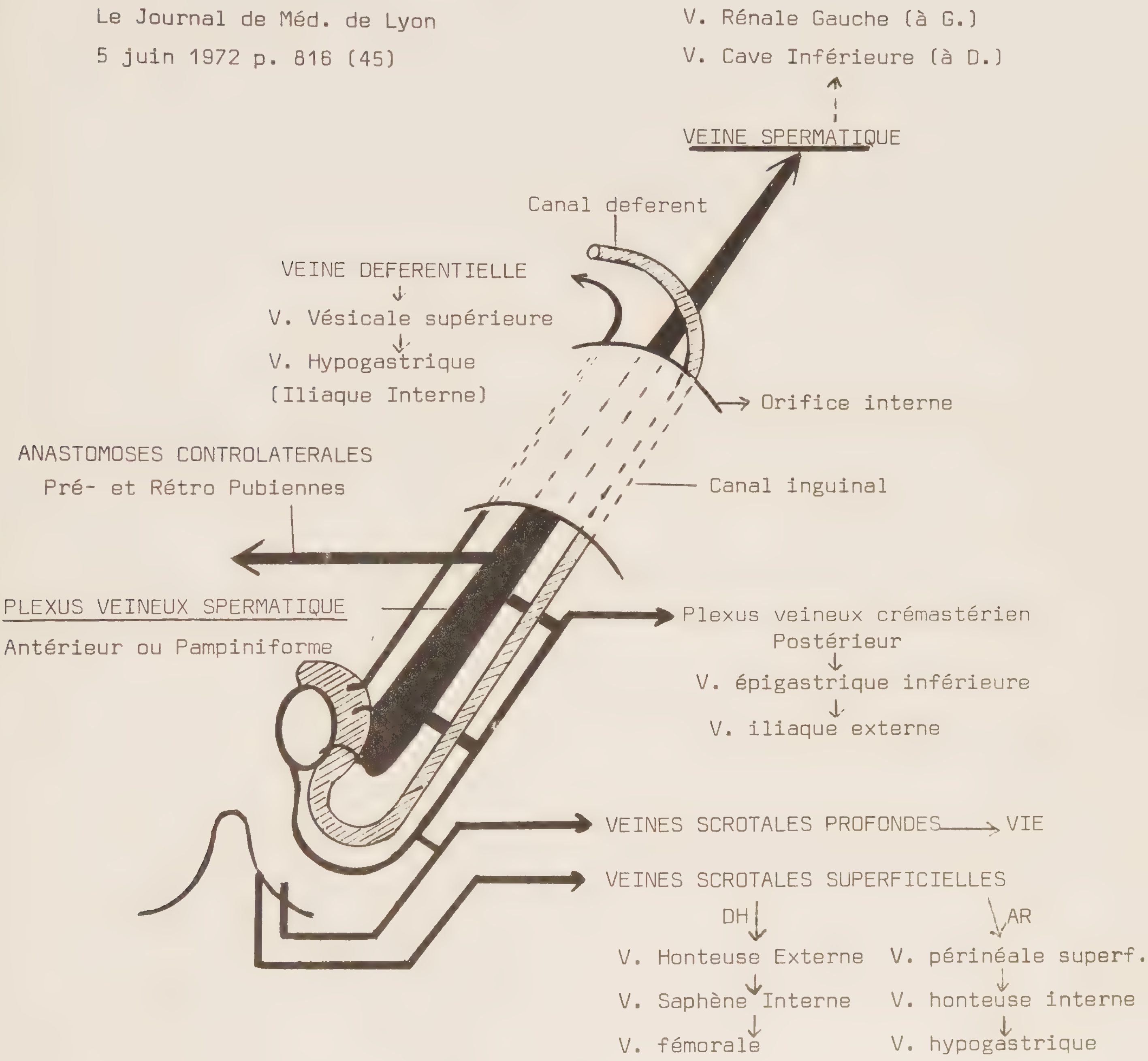
. Le reflux à la veinographie a également été mise en évidence par :

- W.E. Ahlberg, O. Bartley, W. Chidekel 1965 - 1966 (8 - 9)

## SCHEMA DE LA CIRCULATION VEINEUSE TESTICULAIRE

D'APRES M. COGNAT

Le Journal de Méd. de Lyon
5 juin 1972 p. 816 (45)



- S.J. Brown, L. Dubin, R.S. Hotchkiss 1967 (29)

qui éffectuent 29 veinographies (25 VG, 4 varicocèles bilatéraux).

Ils constatent également que dans les varicocèles bilatéraux, la veine spermatique droite se jette en règle dans la veine rénale droite et non dans la veine cave inférieure.

La rareté du varicocèle à droite tient au fait que la veine cave inférieure réalise en raison des variations de Pression intra-thoracique et de l'angle aigu que fait la veine spermatique droite lorsqu'elle s'y jette une véritable pompe aspirante du sang veineux testiculaire.

- C.W Charny 1968 (39)

Il apparaît donc que <u>le reflux sanduin dans les veines spermatiques explique le varicocèle</u>.

Ce reflux relève :

- <u>rarement de veines collatérales anormales</u>

M. ADJIMAN 1967 (1)
N.E. AHLBERG 1966 (9)

- <u>mais le plus souvent d'une agénésie ou d'une incontinence valvulaire</u>

J.W. Lane 1955 (137)

Toutefois les études anatomiques ont pu montrer l'existence indiscutable de cas d'aplasie valvulaire ne s'accompagnant pas de varicocèle.

E.J. Clegg 1970 (41) étudiant les valvules des veines spermatiques de 11 cadavres constate leur absence dans 6 cas.

ETUDE DE NOS 60 PATIENTS

- Le varicocèle a été retenu comme cause de stérilité chez 60 de nos patients :

soit 22, 9 % de la totalité des stérilités

soit 26,3 % des stérilités d'origine sécrétoire

- L'âge a été noté dans 57 cas. (Tableau I)

Il s'échelonne entre 23 et 41 ans avec une moyenne de 29 ans

| Classe | Age | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 ans | 5 | 8,7 % |
| II | 25 à 30 ans | 22 | 38,6 % |
| III | 30 à 35 ans | 22 | 38,6 % |
| IV | 35 à 40 ans | 6 | 10,5 % |
| V | ≥ 40 ans | 2 | 3,6 % |

- La stérilité était connue depuis 1 à 15 ans avec une moyenne de 4 cas.

Dans 57 cas (soit 95 % des patients) il s'agissait d'une stérilité primaire.

Dans 3 cas (soit 5 % des patients), c'était une stérilité secondaire

. L'un de ces patients se situe dans la classe d'âge I

il a 23 ans.

Le premier enfant est né lorsqu'il avait 20 ans.

. L'autre se situe dans la classe d'âge II

il a 28 ans.

Le premier enfant est né lorsqu'il avait 23 ans.

. Le 3ème se situe dans la classe d'âge II

il a 30 ans.

Le premier enfant est né lorsqu'il avait 26 ans.

- Le varicocèle dans notre groupe de patients était ;

. bilatéral dans 9 cas (soit 15 % des patients)

4 fois asymétrique et alors toujours à prédominance gauche.

. Unilatéral Gauche dans 50 cas (soit 83,3 % des patients)

. Unilatéral droit dans 1 cas ( soit 1,6 % des patients)

et il faut remarquer que ce patient avait des varices extragénitales très importantes.

La rareté du varicocèle droit due à une disposition anatomique particulière déjà mentionnée a été notée par tous les auteurs :

- Ivanissevitch O. 1960 (116) sur 4.470 cas opérés n'a jamais observé de varicocèle droit.

- Pour Brodny qui estime que le varicocèle existe dans 10 % de la population masculine, la répartition se fait ainsi :

varicocèle gauche 90 %

varicocèle droit 2 %

varicocèle bilatéral 8 %

- Chez 75 % de nos malades (45 sur 60)

Le varicocèle semblait être la seule cause de stérilité.

Pour les 25 % restant (15 patients) existait une pathologie associée ayant pu intervenir dans la genèse de la stérilité.

| Pathologie associée | Nombre de cas | Commentaires |
|---|---|---|
| Obésité | 1 | |
| Diabète chimique | 1 | |
| Obésité + Diabète chimique | 1 | |
| Exposition à la chaleur | 2 | - 1 boulanger<br>- 1 ancien fondeur |
| Traumatisme | 2 | dont 1 ayant subi une orchidectomie post traumatique |
| Atrophie testiculaire unilatérale secondaire à une cure de hernie inguinale | 1 | |
| Inversion testiculaire | 1 | |
| Antécédents infectieux | 5 | 1 : Orchite ourlienne unilat.<br>1 : Epididymite bilatérale secondaire à une intervention pour kyste coccygien<br>3 : Urétrite trainante ou à répétition |
| Anomalies de voies excrétrices | 1 | Ce patient a été gardé dans le groupe des varicocèles car il a été vu à distance de son Anast. Epid. Déf. et la cure chirurgicale du varicocèle l'a beaucoup amélioré. |

- La taille des testicules

S'est avérée réduite dans un pourcentage notable de cas

. Parmi les formes bilatérales

Sur 9 patients :

- 4 seulement ont 2 testicules normaux,
- 2 ont le testicule droit normal,
  le testicule gauche diminué de volume,
- 3 ont les 2 testicules diminués.

Chaque fois qu'il y a une différence de taille entre les 2 testicules, le testicule le plus petit correspond au varicocèle le plus important.

. Parmi les formes unilatérales

le volume testiculaire e été précisé chez 43 sur 51 patients :

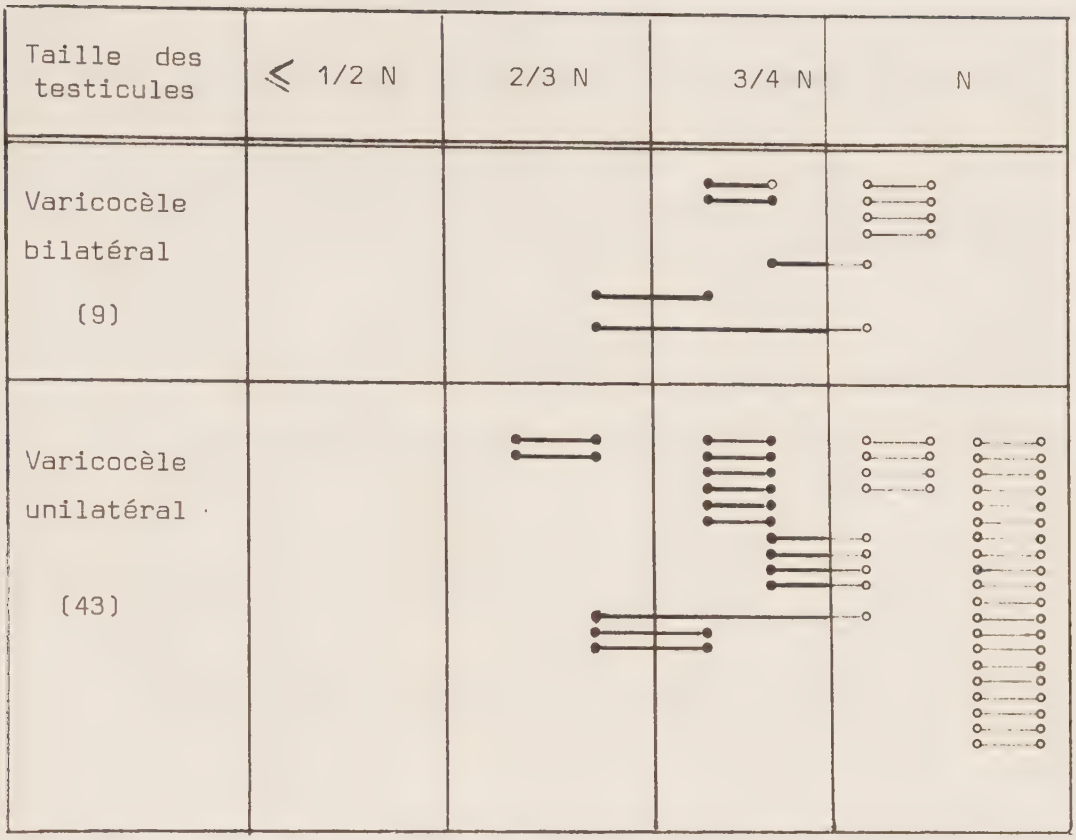
- 28 patients soit 65 % ont 2 testicules normaux,
- 5 patients soit 11 % ont un testicule diminué (toujours du côté du varicocèle) et l'autre normal,
- 10 patients soit 23 % ont 2 testicules diminués de volume. Parmi ces 10 patients aucun n'a une pathologie associée au varicocèle.

( voir schéma page suivante)

- Le spermogramme

C'est à J. Mac Leod (1965) (153 - 154 - 155 - 156 - 157 - 158) que revient le mérite d'avoir décrit le premier syndrome spermiologique du varicocèle :

- oligospermie,
- Asthénospermie proportionnellement plus importante que l'oligospermie,




● Testicule diminué

° Testicule de volume normal

- Tératospermie faite essentiellement de formes à noyaux extrêmement allongés ou "Tapering forms"

- Apparition dans l'éjaculat de cellules immatures de la spermatogénèse : Spermatides et spermatocytes.

Ces deux derniers signes : Apparition de tapering forms et desquamation de formes immatures constitue le syndrome de Stress testiculaire qui toutefois n'est pas spécifique du varicocèle, se rencontrant également au cours de maladies infectieuses, allergiques et d'intoxications mais alors généralement plus vite réversible que dans le varicocèle opéré.

Dans nos 60 cas :

. L'oligospermie était (Tableaux II et II bis)

- présente dans 86,5 % des cas
- très sévère ( < 5 $10^6$ Sz/$cm^3$) dans 40 % des cas.

| Classe | x Sz $10^6/cm^3$ | Nombre de cas | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 7 | 11,6 % |
| II | 1 à 5 | 17 | 28,3 % |
| III | 5 à 10 | 13 | 21,6 % |
| IV | 10 à 20 | 15 | 25 % |
| V | ⩾ 20 | 8 | 13,3 % |

- Cette répartition des patients en fonction du degré de leur oligospermie est comparable à celle trouvée par d'autres auteurs encore que notre population soit un peu plus oligosperme que celle de Mas Léod (156), de Scott (219) et de Jackie Stephenson (237)

(voir tableau page suivante)

| Nom de l'auteur | Année | Nombre de patients | Spermogramme : Sz/$cm^3$ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 0 à $1.10^6$ | 1 à $10.10^6$ | 10 à $20.10^6$ | > $20.10^6$ |
| Mac Léod J. | 1965 | 200 | 10 % (3 azoospermies) | 32,5 % | 22,5 % | 35 % |
| | | | | 65 % | | |
| Netter A. | 1972 | 60 | 11,6 % (0 azoospermies) | 49,9 % | 25 % | 13,3 % |
| | | | | / 86,5 %/ | | |
| Scott L.S. | 1962 | 166 | 22,8 % (18 Azoospermies) | 31,3 % | 15,8 % | 30,1 % |
| | | | | 69,9 % | | |
| Stephenson J. | 1968 | 40 | | | | 30 % |
| | | | | 70 % | | |

Il n'y a pas de différence significative quant à l'oligospermie dans les varicocèles unilatéraux et bilatéraux. L'oligospermie n'est pas moins sévère dans les formes unilatérales.

(voir tableau page suivante)

Contrairement à certains auteurs : Russell J.K. 1957 (203) et Scott C.S. 1960 (216) qui ont décrit une détérioration progressive de la spermatogénèse avec l'âge en cas de varicocèle persistant (importante surtout au delà de 30 ans) nous n'avons pas trouvé dans notre série, de relation entre la classe d'âge des patients et la degré d'oligospermie.

| Nombre de $Sz/cm^3$ | Formes Unilatérales (51) | | Formes Bilatérales (9) | |
|---|---|---|---|---|
| I de 0 à $1.10^6$ | 7 cas | 13,7 % | 0 cas | 0 % |
| II de 1 à $5.10^6$ | 13 cas | 25,4 % | 4 cas | 44,4 % |
| III de 5 à $10.10^6$ | 10 cas | 19,6 % | 3 cas | 33,3 % |
| IV de 10 à $20.10^6$ | 14 cas | 27,4 % | 1 cas | 11,1 % |
| V $\geqslant 20.10^6$ | 7 cas | 13,7 % | 1 cas | 11,1 % |
| | $\overline{m}$ Nb. de $Sz/cm^3$ $11,3\ 10^6$ | | $\overline{m}$ Nb. de $Sz/cm^3$ $14,9\ 10^6$ | |

| Classe d'âge | Valeurs moyennes du nombre de $Sz/cm^3$ dans chaque classe d'âge |
|---|---|
| I | $11,8\ 10^6$ |
| II | $8,8\ 10^6$ |
| III | $16,2\ 10^6$ |
| IV | $8,8\ 10^6$ |
| V | $14,3\ 10^6$ |

. L'Asthénospermie

- appréciée chez seulement 54 de nos patients
- était présente dans 92,5 % des cas

(dans 90 % des cas dans la série de J. Mac Léod pour lequel : "réellement, l'asthénospermie est un des caractères les plus importants du sperme du varicocèle".)

très importante ( < 40 % de Spermatozoïdes mobiles à 1 heure)
dans 68 % des cas

- Dans 2 cas existait une asthénospermie très importante associée à une Tératospermie sans oligospermie. Il s'agit de varicocèle sans pathologie associée.

. La Tératospermie

- n'a été exprimée que chez 49 de nos patients.
- Elle était :

présente dans 94 % des cas.

sévère (% de formes normales< 50 % )
dans 55 % des cas

(voir tableau page 31)

- Le profil cytologique de la Tératospermie

. n'a été étudié que qur 22 cytogrammes complets et comparables.

. Page 30 un tableau du pourcentage et de la répartition des anomalies dans 3 séries de varicocèle : celle de Mac Léod, celle de David et la nôtre.

# POURCENTAGE ET REPARTITION DES ANOMALIES DES SPERMATOZOIDES DANS LE VARICOCELE

## D'APRES DAVID G. (1972) (36)

| Série | | Oval | Anomalies de la tête: Large | Small | Tapering | Amorph. | Biceph. | Anomalies de la P.I. | | | Anomalies du flagelle |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Série de Mac Leod (156) | sujets normaux | 73 % | 2,7 % | 8,7 % | 6,1 % | 8,5 % | 1 % | | | | |
| | Hommes stériles | 57,2 % | 5,2 % | 10,2 % | 12,8 % | 12,8 % | 1,6 % | | | | |
| | Varicocèles | 34,6 % | 4,7 % | 10,3 % | 21 % | 26,6 % | 2,8 % | | | | |
| | | **Normaux** | **Macroc.** | **Microc.** | **Allongée** | **Amincie** | **F. dupl.** | **F. irrég.** | **Anomalies de la P.I.: R. Cyto** | **Angul.** | **Anomalies du flagelle** |
| Série de DAVID (36) | sujets féconds | 71,1 % | 0,6 % | 7 % | 3,5 % | 1,8 % | 1,5 % | 5,6 % | 0,9 % | 4,7 % | 4,4 % |
| | Hommes stériles | 42,1 % | 1,6 % | 13,5 % | 8,7 % | 3 % | 1,1 % | 5,7 % | 9 % | 11 % | 12,5 % |
| | Varicocèles | 30,9 % | 1,4 % | 11,5 % | 20,8 % | 7,4 % | 2,7 % | 7,9 % | 14,7 % | 14,8 % | 10,6 % |
| NETTER | Varicocèles | 47,1 % | 11 % | 4,5 % | 16,4 % | | Bicéphal. 1,7 % | | 13,6 % | 2,3 % | 3,3 % |
| SCHOYSMAN (213) | Varicocèles | | | | 40 % | | | | | | |

| Classe | % Sz Normaux | Nb. patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 25 % | 7 | 14,2 % |
| II | 25 à 50 % | 20 | 40,8 % |
| III | 50 à 75 % | 19 | 38,7 % |
| IV | > 75 % | 3 | 6,1 % |

. Il apparaît donc que :

- Les anomalies de la tête sont prédominantes

- en moyenne 33% de Spermatozoïdes avec anomalie de la tête.

- Parmi celles-ci, les plus fréquentes sont les formes effilées (sous ce terme nous avons groupé les formes allongées et les formes amincies) qui représentent en moyenne 16,4 % des spermatozoïdes dans notre statistique.

- Le pourcentage de spermatozoïdes à têtes effilées dépasse 15 % dans 42,8 % de nos cas, il atteint 60 % chez un de nos patients.

- A côté de ces formes à têtes effilées, il existe fréquemment d'autres anomalies de la tête.

Contrairement aux données de David et de Mac Leod, dans notre série le % de spermatozoïdes macrocéphales est nettement supérieur à celui de spermatozoïdes microcéphales.

- Surtout, un second point éclairé par David (54) et que notre statistique vient de confirmer est le fait que :

- Le syndrome tératospermique du varicocèle est un syndrome mixte

prédominant sur la tête mais associé à des anomalies de la Pièce intermédiaire.

Nous n'avons trouvé toutefois des anomalies de la Pièce intermédiaire que dans 15,9 % des spermatozoïdes (contre 29,5 % pour David).

Il s'agissait essentiellement de restes cytoplasmiques alors que ce dernier auteur trouve un pourcentage égal de restes cytoplasmiques et d'angulation de la pièce intermédiaire.

Parmi nos patients, 45 % avaient entre 20 et 30 % d'anomalies de la Pièce intermédiaire. Dans un seul cas, le pourcentage atteignait 51 % avec 30 % de Restes cytoplasmiques et 21 % d'angulation de la Pièce intermédiaire.

- Les Anomalies du flagelle sont plus rares

et notre ourcentage de spermatozoïdes avec anomalies du flagelle est de 3,3 donc significativement inférieur à celui de David (10,6).

Dans 2 cas seulement il y avait plus de 10 % de spermatozoïdes avec anomalie du flagelle. Il s'agissait de varicocèles sans pathologie associée apparemment.

. 1 fois : 20 % d'anomalies du flagelle

L'anomalie était une angulation (et c'est toujours d'angulation qu'il s'agissait dans les autres cas où les anomalies du flagelle étaient mentionnées mais en % < 10 %)

. 1 fois : 24 %

Il s'agissait de flagelle court 4%
et de flagelle absent 20 %

C'est ce même patient qui avait une asthénospermie sans oligospermie et un spermocytogramme très atypique puisqu'il présentait en dehors de l'anomalie flagellaire 51 % d'anomalies de la P.I. et au contraire seulement 16 % d'anomalies de la tête avec 8 % de formes effilées.

- La présence de cellules immatures en particulier de spermatides à 1 ou plusieurs noyaux est très souvent mentionnée pouvant atteindre jusqu'à 45 % des cellules chez un de nos patients.

- Les Gonadotrophines

. Les GUT (Tableaux III et III bis)

ont été dosées chez 36 de nos patients

étaient ↗ dans 20 % des cas.

Là encore l'uni ou la bilatéralité du varicocèle n'influencent pas la valeur des GUT.

| GUT | Totalité des patients en Nb. | en % | V. bilatéral en Nb. | en % | V. unilatéral en Nb. | en % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0% | 0 | 0 % | 0 | 0 % |
| N | 29 | 80 % | 23 | 82,1% | 6 | 75 % |
| ↗ | 7 | 20 % | 5 | 17,8% | 2 | 25 % |
| | 36 | | 28 | | 8 | |

Parmi les 7 patients dont les GUT sont ↗

. 5 ont un varicocèle pur

. 2 ont une pathologie associée

Pour l'un : exposition à la chaleur pendant 12 ans, de par son métier.

Pour l'autre, antécédent d'orchite ourlienne unilatérale : Ce patient a été gardé dans la population des varicocèles car amélioré par l'intervention.

. FSH plasmatique (Tableaux IV et IV bis)

- a été dosée chez 23 patients
- a été trouvée augmentée dans 21,6 % des cas

| F S H | Nombre de Patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 18 | 78,2 % |
| ↗ | 3 | 13 % |
| ↗↗ | 2 | 8,6 % |

Valeur moyenne de FSH dans cette population de varicocèles :

$\overline{m}$ = 5,14 m UI/ml $\pm$ 2,58

. LH plasmatique (Tableaux V et IV bis)

- a été dosée chez 19 patients
- était augmentée dans 36,7 % des cas
  diminuée dans 5,6 % des cas.

| L H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 1 | 5,2 % |
| N | 11 | 57,8 % |
| ↗ | 3 | 15,7 % |
| ↗↗ | 4 | 21 % |

Valeur moyenne de LH dans cette population de varicocèles :

$\overline{m}$ = 19 m UI/ml ± 12,76

. Il y avait pour un certain nombre de patients des variations non parallèles de FSH et LH plasmatique.

- Dans un cas, FSH était ↗ tandis que LH était ↘

  Ce patient avait des GUT ↗ et sa femme est devenue enceinte après traitement chirurgical du varicocèle.
- Dans 3 cas FSH était augmentée ( ↗ ou ↗↗ ) tandis que LH était N.
- Dans 7 cas FSH était N tandis que LH était ↗ ou ↗↗ .

  ( voir tableau pages suivante)

- <u>La Fonction endocrine du testicule</u> en présence de <u>varicocèle</u> . (tableaux VI, VI bis, VII et VII bis, VIII )

. <u>Les 17 cétostéroides</u>

- ont été dosés chez 42 patients
- <u>étaient normaux dans plus de 80 % des cas</u>

| Patients | F S H | L H | G U T | Varicocèle pur | Association pathologique |
|---|---|---|---|---|---|
| LEV .... | ↗↗ | N | N | + | |
| SIR .... | ↗↗ | N | N | | obésité + diabète chimique |
| THOR ... | ↗ | ↘ | ↗ | + | |
| GRAG .... | ↗ | N | ↗ | | exposition à la chaleur |
| TROUV .. | ↗ | ? | ↗ | + | |
| LEF .... | N | ↗↗ | ? | + | |
| RICH ... | N | ↗↗ | N | + | |
| BAR .... | N | ↗↗ | N | + | |
| HER .... | N | ↗↗ | ? | | Anast. E. Def. |
| DUR .... | N | ↗ | N | + | |
| FLEUR .. | N | ↗ | N | + | |
| NOR .... | N | ↗ | N | | Epididymite |

| 17 céto | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 6 | 14,2 % |
| N | 35 | 83,3 % |
| ↗ | 1 | 2,3 % |

( tableau des 17 cétostéroides)

. (Androstérone + Etiocholanolone) sous freinage surrénalienne :

- a été dosée chez 11 patients
- était ↙ dans 63 % des cas.

Sous Dectancyl

| Androstérone + Etiocholanolone | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 7 | 63,6 % |
| N | 4 | 36,3 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

. La Testostérone plasmatique

- a été dosée chez 9 patients
- était N dans 77 % des cas

| Testostérone plasmatique | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘↘ | 0 | 0 % |
| ↘ | 1 | 11,1 % |
| N | 7 | 77,7 % |
| ↗ | 1 | 11,1 % |
| ↗↗ | 0 | 0 % |

REMARQUES :

- Parmi les 6 patients ayant des 17 céto diminués 1 seul a bénéficié d'un dosage de FSH et LH plasmatiques qui étaient normales.

- Parmi les 7 patients ayant une diminution de (A + E) sous Dectancyl, 1 seul a bénéficié d'une dosage de FSH et LH plasmatiques qui étaient normales.

- Quant à la Testostérone plamatique :

le seul cas où il y a une testostérone diminuée à FSH Normale et LH augmentée,

le seul cas où la Testostérone est augmentée a FSH normale et LH normale.

Notre série est trop petite pour une appréciation statistique valable. Toutefois sur 9 patients, 1 seul cas de diminution de la Testostérone plasmatique.

- La Biopsie testiculaire :

- a été effectuée chez 24 de nos patients - Les résultats en sont figurés sur les tableaux IX, X, XI.

. 6 fois il s'agissait d'un varicocèle bilatéral

et - l'aspect histologique était identique des 2 côtés dans 5 cas alors qu'en particulier dans 1 cas, le varicocèle gauche était plus important que le droit.

- Dans 1 cas seulement, il était noté une asymétrie des lésions prédominant d'ailleurs à gauche.

. 18 fois il s'agissait d'un varicocèle unilatéral (gauche)

- 12 patients avaient des lésions histologiques identiques

- 6 (soit 33 %) avaient des lésions asymétriques plus marquées à droite dans 3 cas (soit du côté opposé au varicocèle)

- Nombre d'auteurs :

  - Charny C.W. 1962 (38)
  - Etriby et al 1967 (73)
  - Dubin L. and Hotchkiss R.S. 1969 (67)

  ont déjà montré que la biopsie testiculaire dans les varicocèles unilatéraux objectivait des altérations identiques de l'épithélium germinatif des 2 côtés mais généralement à un degré moindre du côté opposé au varicocèle.

- Dans l'évaluation de la fréquence des modifications histologiques parmi nos 24 patients, c'est toujours le côté le plus lésé qui a été considéré lorsqu'il existait une asymétrie des lésions.

(Tableaux IX, X, XI)

. La Hyalinose était présente à des degrés divers dans 45,8 % des cas (11 patients sur 24)

. La sclérose interstitielle dans 20,8 % des cas ( 5 patients sur 24)

. Il existait un épaississement de membrane basale dans 50 % des cas (12 patients dur 24)

. Dans 79,1 % des cas (soit 19 sur 24)

  le stade le plus fréquemment rencontré $S_1$ de la spermatogénèse sur les coupes histologiques atteignait ou dépassait le stade 5 de notre classification.

  (Stade 5 = cellules de Sertoli + Spermatogonies + spermatocytes nombreux + spermatides mais en nombre $< N$)

. Dans 91,6 % des cas (soit 22 sur 26)

  le stade le plus avancé de la spermatogénèse $S_2$ est $\geqslant$ stade 5

. Il existait une diminution du nombre de cellules germinales

dans 60,8 % des cas (14 patients sur 23)

. des modifications de la glande interstitielle

dans 56,4 % des cas

Hyperplasie dans 47,8 % des cas

Hypoplasie dans 6,6 % des cas

. Une sclérose vasculaire dans 30 % des cas.

- Nos constatations rejoignent celles d'Adjiman M. 1972 qui note parmi ses 150 patients

Une hyalinose et un épaississement de la membrane basale dans 50 % des cas.

Une sclérose vasculaire dans 35 % des cas.

Par contre le pourcentage de patients ayant atteint le stade de spermatide (60 %) est un peu inférieur au nôtre.

Quant à la desquammation des gamètes immatures (que Dubin et coll (1969) (67) ont également notée parmi la moitié de leurs 88 patients)

et au caractère, bigarré, disséminé à toute la glande et non systématisé des lésions histologiques,

ils correspondent à nos constatations.

. Comme nous Dubin et coll 1969 (67) ont noté une hyperplasie (discrète) du tissu interstitiel dans près de la moitié des cas.

( Nous reverrons l'importance de cette observation dans nos tentatives de déductions physiologiques élaborées à la fin de ce travail).

## FREQUENCE DES LESIONS HISTOLOGIQUES

## SELON DIFFERENTS AUTEURS

| | NETTER 1972 | ADJIMAN 1972 | DUBIN 1909 |
|---|---|---|---|
| Hyalinose | 45 % | 50 % | |
| Sclérose interstitielle | 20,8 % | | |
| Epaississement de la membrane basale | 50 % | 50 % | |
| $S_1 \geqslant 5$ | 79,1 % | | |
| $S_2 \geqslant 5$ | 91,6 % | 60 % | |
| Nb. de cellules germinales | 60,8 % | | |
| Hyperplasie gl. interstitielle | 47,8 % | | # 50 % |
| Sclérose vasculaire | 30 % | 35 % | |
| Desquamation intraluminale des cellules immatures | + | + 55 % | + # 50 % |

COMMENTAIRES

- Ces observations confirment, s'il en était besoin le rôle du varicocèle dans la genèse de l'hypofécondité. Cette responsabilité du varicocèle trouve sa meilleure preuve dans l'effet très appréciable du traitement chirurgical qui permet de supprimer le reflux sanguin anormal dans la veine spermatique.

- Toutefois, il est certain que la fréquence de l'hypofécondité au cours du varicocèle est très variable.

. YOUNG (1953) (254)

Sur une population de 700 patients consultant "at the male infertility clinic of Liverpool" décèle :

43 % d'hypofécondité chez les porteurs de varicocèle

contre 25 % seulement ches les hommes sans varicocèle.

. RUSSELL J.K. (1954) (204)

estime que l'incidence du varicocèle chez les hommes ayant un enfant ou plus n'est que de 2 % tandis qu'elle est de 9 % chez les hommes venant consulter pour hypofécondité.

. SCOTT L.S. (1958)

parmi 176 patients ayant un varicocèle, note:

66 % d'hypofécondité

contre 38 % parmi les patients sans varicocèle.

L'étude portait sur un total de 577 patients.

. Les conclusions de UEHLING D.T. (1968) (249) sont différentes :

- il décèle dans un groupe de 776 hommes de la garde nationale

175 hommes (soit 22,6 %) ayant un varicocèle G.
3 hommes ayant un varicocèle bilatéral.

- Parmi les 776 hommes, 440 sont mariés et le taux de paternité ne diffère pas significativement dans le groupe des hommes avec varicocèle (108) et dans celui sans varicocèle (332).

. De tout ceci "il faut retenir que le varicocèle est plus fréquemment retrouvé parmi les hommes qui consultent pour stérilité mais qu'il peut être associé à une fertilité ou à un spermogramme normal" Millet D. 1971 (171).

- La Pathogénie des altérations testiculaires par le varicocèle reste ardemment discutée.

. Ces altérations portent :

essentiellement sur la lignée spermatogénétique mais aussi pour certains auteurs sur la fonction endocrine du testicule : Ian Rabochi et L. Starka 1971 (197) étudiant l'activité hormonale testiculaire de 109 patients ayant un varicocèle, trouvent une diminution de la Testostérone plasmatique 37 fois soit dans 33,8 % des cas. Pour notre part 1 seul patient sur 9 avait une testostérone diminuée, mais une diminution de la Fraction A + E sous Dectancyl était notée dans 63,6 % des cas (parmi les 11 patients ayant bénéficié de ce dosage).

. Aucune des hypothèses proposées ne paraît tout à fait satisfaisante pour expliquer les altérations testiculaires.

1 - On sait la sensibilité du testicule à la chaleur : le varicocèle pourrait gêner le processus de thermorégulation.

- Il suffit de huit heures de sauna répartis sur 12 jours pour réduire de 50 % la spermatogénèse d'un homme normal 30 à 40 jours plus tard (Procope 1965) (195).

- Il semblerait pour Peter Agger (1971) (7) exister une corrélation entre la diminution de la température testiculaire après intervention pour varicocèle et l'amélioration de la spermatogenèse.

- Le Varicocèle pourrait entraver la thermorégulation testiculaire,

. soit qu'il gène la fonction normale du manchon veineux entourant l'artère spermatique. à savoir l'abaissement de la température du sang artériel testiculaire de 3° C par rapport à celle du corps (Dahl) (53).

. soit " qu'empli d'un sang relativement plus chaud qui reflue de la veine rénale, il joue le rôle d'un radiateur scrotal".

. HANLEY et HARRISSON 1962 (102)

mesurant la température intra scrotale et testiculaire des patients porteurs de varicocèle montrent qu'elle peut être de 2,8° C plus élevée que ches les sujets normaux.

. Mais ces différences thermiques ne sont pas retrouvées :

- par Jackie Stephenson et E. O'Shaughnessy 1968 (237)
- ni par Tessler A.N. et Krahn H.P. 1966 (244)
- Quant à Rivo of John Rock's laboratory (1965), il trouve une diminution de la température scrotale par rapport à la normale dans 2 cas de varicocèle !

. <u>En Thermographie</u> : Kormano M. 1970 (131) ne retrouve aucune différence de température au niveau de la peau du scrotum droit et gauche chez 10 sujets normaux.

Au contraire les thermogrammes de tous les patients porteurs de varicocèles (14 cas, tous varicocèle gauche) objectivent une différence entre la température superficielle du côté droit et du côté gauche. C'est tantôt le côté gauche du scro-

tum gauche, tantôt l'aire inguinale gauche qui est plus chaude. Toutefois "les zones chaudes" diffèrent beaucoup en situation et en étendue.

De toute façon comme l'a souligné Adjiman M. 1972 (3), comment expliquer qu'un petit varicocèle puisse entraîner des désordres thermocirculatoires très importants ? Comment peut-on imaginer que surtout dans ce cas, le testicule opposé soit aussi le siège d'une élévation thermique.

Il faut trouver une hypothèse pathogénique qui puisse expliquer même lorsque le varicocèle est unilatéral la bilatéralité des lésions, que :

laissaient présumer la diminution du volume des 2 testicules (dans 23 % des nos varicocèles unilatéraux)

l'oligospermie aussi importante, que le varicocèle soit uni ou bilatéral,

et qu'affirme la biopsie testiculaire.

2 - Mac Leod J. 1965 (156) propose l'hypothèse suivante :

Il pourrait exister des substances d'origine endocrinienne et/ou métabolique, provenant de la surrénale, refluant dans la veine spermatique et créant un environnement chimique anormal dans le testicule, toxique pour le spermatogenèse.

Cette toxicité frapperait les 2 testicules en raison de l'anastomose circulatoire entre les 2 gonades. Mais les travaux cherchant à corroborer cette hypothèse sont encore décevants :

. CHARNY C.W. 1968 (39)

- étudiant 12 patients
- a trouvé une cortisolémie peu différente dans la veine spermatique et la veine fémorale.

• KOUMANS J., STEENO O., HEYNS W., MICHELSEN J.P. 1969 (132)

- étudiant 3 patients
- n'ont pas décelé de différence entre veine spermatique et veine périphérique pour la concentration en gluco corticoïdes, Androstérone, et déhydroépiandrostérone.

• AGGER P. 1971 (6)

- fait porter son travail sur 47 patients.
- Dans 41 cas la cortisolémie dans la veine spermatique est inférieure à la cortisolémie de la veine cubitale .
- Dans 6 cas la cortisolémie dans la veine spermatique est supérieure à la corticosolémie de la veine cubitale.

Parmi ces 6 patients - 4 seulement ont une spermatogénèse altérée,
- 1 seul a un taux de cortisol dans la veine spermatique significativement plus élevé que dans la veine cubitale. Mais celui-ci a une spermatogénèse normale !

• NETTER A. 1972 (à paraître)

n'a pas trouvé de différence significative chez 3 patients entre cortisolémie de la veine spermatique et cortisolémie d'une veine périphérique.

Cette seconde hypothèse reste donc peu satisfaisante encore qu'aient été étudiées essentiellement des substances endocriniennes et non des substances toxiques.

3 - Reste l'éventualité :

- d'un trouble trophique : la stase veineuse pourrait entraîner des modifications histologiques testiculaires analogues aux modifications des extrémités provoquées par les varices.

- d'une hypoxie tissulaire elle aussi provoquée par la stase mais Donhohue R.E. et Brown J.S. 1969 (63) n'ont mis en évidence :

  - ni modification du pH,
  - ni augmentation de P $CO_2$,
  - ni diminution de $PO_2$

  dans le sang de la veine spermatique.

  Au contraire $PO_2$ du sang veineux rénal refluant est supérieure à $PO_2$ du sang veineux spermatique d'origine testiculaire. Cela devrait compenser l'hypoxie due à la stase !

AU TOTAL :

Aucune de ces trois hypothèses : troubles de le thermorégulation testiculaire, reflux de substances toxiques dans la circulation testiculaire, anoxie tissulaire due à la stase veineuse, n'a reçu pleine confirmation et le mécanisme de l'altération spermatogénétique dans le varicocèle reste incomplètement expliqué.

Quelqu'il soit, on demeure perplexe devant l'inconstance de l'hypofécondité en présence de varicocèle

Pour Young D.H. 1956 (255) tout dépendrait du "potentiel de fertilité antérieure !".

## LA CRYPTORCHIDIE

Parmi les causes reconnues de stérilité, la cryptorchidie trouve une seconde place (après le varicocèle) chez nos patients.

Parmi nos 262 malades consultant pour stérilité 38 font état d'une cryptorchidie ancienne ou actuelle :

soit : 14,5 % (sur 262 cas de stérilité )
16,7 % (sur 228 cas de stérilité d'origine sécrétoire)

. 37 de ces patients ont ou ont eu une Cryptorchidie vraie :

sous ce terme on entend à la suite de Canlorbe P. et coll. (32) :

" Tout testicule se trouvant spontanément en permanence en dehors du scrotum et dont l'abaissement manuel éventuel est suivi d'un retour immédiat à la position antérieure dès que cesse toute traction".

Il a été impossible de faire la part parmi les cryptorchidies vraies mais entre :

- Rétention testiculaire ou Cryptorchidie proprement dite

(où la migration testiculaire est incomplète, le point d'arrêt étant abdominal, inguinal, ou inguinoscotal).

- et ectopie testiculaire :

où le trajet de la migration testiculaire et anormal, le point d'arrêt pouvant être pubien, périnéal, crural voire pénien ou dans la bourse controlatérale.

car nous avons rarement eu un compte rendu détaillé des interventions effectuées dans l'enfance.

. Sur 38 patients, <u>1 seul avait une fausse cryptorchidie</u>

Sous ce terme on entend les testicules oscillants, mobiles, retrouvés parfois dans le scrotum mais que toute stimulation peut faire remonter à l'anneau inguinal.

A. Netter et D. Millet (1971) (182) sont en désaccord avec L.S. Scott (1967) (220) qui pense que les testicules oscillants sont normaux et que la spermatogénèse n'est pas affectée par leur position occasionnellement anormale.

Quoiqu'il en soit, il apparaît que leur pronostic est meilleur que celui des cryptorchidies vraies.

- <u>L'âge</u> a été noté seulement chez 36 patients, s'échelonne entre 24 et 40 ans avec une moyenne de 30 ans.(Tableaux I et I bis).

| Classe | Tranche d'âge | Nombre de cas | Pourcentage |
|---|---|---|---|
| I | de 20 à 25 ans | 1 | 2,6 % |
| II | de 25 à 30 ans | 18 | 50 % |
| III | de 30 à 35 ans | 11 | 30,5 % |
| IV | de 35 à 40 ans | 6 | 16,6 % |
| V | ≥ 40 ans | 0 | 0 % |

- Dans 94,8 % des cas il s'agissait d'une stérilité primaire seulement 2 patients souffraient de stérilité secondaire (soit 5,2 % des cas).

Ces 2 patients avaient eu une cryptorchidie bilatérale traitée médicalement.

. Le premier

- avait 32 ans.
- Son épouse avait été enceinte 2 fois
  . 1 fille était née normalement alors qu'il avait 27 ans,
  . 1 FCS s'était produite alors qu'il avait 30 ans.

. Le second

- avait 37 ans
- Son épouse avait été enceinte une fois, 5 ans auparavant alors qu'il avait 32 ans, mais était survenue une fausse couche accidentelle à la suite d'un traumatisme de la voie publique.

Le problème de ces stérilités secondaires est particulièrement intéressant ; il souligne le fait que tout testicule cryptorchidie n'est heureusement pas voué obligatoirement à la stérilité mais qu'un tel testicule initialement doué de pouvoir fécondant peut dans certains cas être l'objet d'une altération progressive avec l'âge, et l'on remarque que les 2 hommes atteints de stérilité II ont plus de 30 ans.

- L'étude des antécédents familiaux

de nos malades n'a permis de mettre en évidence plusieurs cas familiaux de cryptorchidie que chez un seul de nos patients (soit 2,6 % des cas).

- L'existence de malformations associées

a été retrouvée chez 4 malades

- L'un avait une luxation congénitale de la hanche avec pied bot.
- 1 autre avait un kyste du cordon.
- Le 3ème avait eu un kyste épididymaire opéré à l'âge de 4 ans 1/2.
- 1 seul avait eu une hernie inguinale unilatérale opérée.

- L'étude génétique de nos malades a toujours été normale.

- Chez 8 d'entre eux a été faite une recherche de corpuscules de Barr qui a été négative dans tous les cas.
- 4 ont eu un caryotype qui était normal.

Le seul élément peut être notable parmi nos 38 cryptorchidies est l'existence chez l'un d'eux d'un neveu (fils d'un frère) ayant une trisomie 21.

- Les Associations Pathologiques

- Dans 77 % des cas ( 30 patients)

La cryptorchidie ancienne ou actuellement persistante semble le seul élément responsable de la stérilité.

- Dans 23 % des cas ( 9 patients)

Si la cryptorchidie semble l'élément majeur dans la genèse de la stérilité, il existe toutefois une pathologie associée pouvant la favoriser :

- Varicocèle : 1 cas
- Orchite ourlienne unilatérale : 1 cas
- Traumatisme scrotal : 1 cas
- Torsion subaiguë du testicule controlatéral à la cryptorchidie : 1 cas
- Facteurs métaboliques : 4 cas

(Obésité 1
Diabète chimique 1

Obésité + Diabète chimique 1
Hyperuricémie 1 )

- Anxiété +++ avec Ulcère gastroduodénal : 1 cas

- <u>L'évaluation du % de Cryptorchidies unilatérales et bilatérales parmi nos patients a permis les constatations</u> suivantes :

. Dans 5 cas on ignore si la cryptorchidie était uni ou bilatérale.

. Dans 17 cas il s'agissait d'une cryptorchidie bilatérale
16 cas il s'agissait d'une cryptorchidie unilatérale

soit pour 32 cas précisables :

. <u>formes bilatérales</u> : 51,5 %

. <u>formes unilatérales</u> : 48,4 %

Donc seulement 3,1 % de plus de formes bilatérales que de formes unilatérales.

- <u>Traitement appliqué à la Cryptorchidie dans l'enfance parmi nos patients</u>

Sur les 32 cas précisés :

- <u>Parmi les 17 formes bilatérales (51,5 %)</u>

. 33,3 % (11 patients) ont bénéficié d'un traitement chirurgical effectué entre 2 et 12 ans.

. 12,1 % ( 4 patients) d'un traitement médical prescrit entre 7 et 15 ans.

. 6 % ( 2 patients) n'ont en aucun traitement. Pour l'un les testicules se sont trouvés en place spontanément à l'âge de 14 ans.

Pour l'autre les 2 testicules sont encore actuellement à l'orifice externe du canal inguinal en permanence.

- Parmi les 16 formes unilatérales (48,4 %)

  . 33,3 % (11 patients) ont bénéficié d'un traitement chirurgical effectué entre 4 ans 1/2 et 11 ans.

  . 3 % (1 patient) d'un traitement médical prescrit à 11 ans.

  12,1 % (4 patients) n'ont eu aucun traitement

    - chez un patient correction spontanée à 11 ans
    - chez 2 patients Cryptorchidie persistante. L'un d'eux a une forme mineure à l'anneau.
    - chez le 4ème enfin c'était un testicule oscillant.

- La taille des testicules

  a - Parmi les formes bilatérales (17 patients)

  . Seulement 4 patients soit 23,5 % ont 2 testicules de taille normale

    - 2 avaient été traités chirurgicalement respectivement à 10 et 12 ans.

    - 1 avait reçu un traitement médical par la Testostérone à 13 ans. Il a une stérilité secondaire.

    - 1 n'avait reçu aucun traitement.

  . 12 patients soit 70 % ont 2 testicules diminués de volume

    - dont 3 de façon asymétrique,

    - dont 8 traités chirurgicalement entre 4 et 12 ans avec une moyenne de 7 ans 1/2,

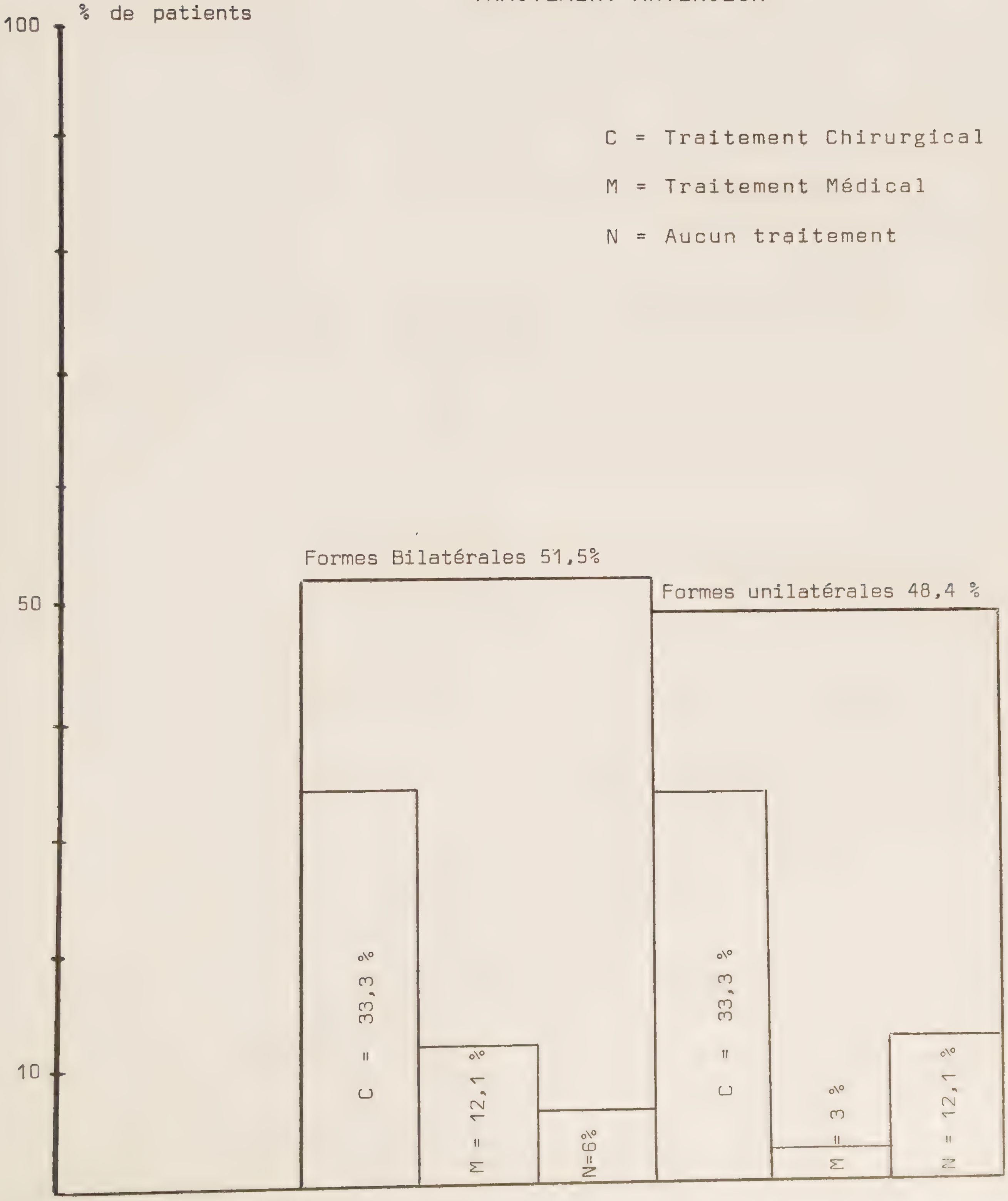
    - dont 1 à une stérilité II ( les 2 testicules sont = 3/4 normale )

  . 1 seul patient à un testicule de volume bien supérieur à la normale tandis que l'autre est complètement atro-

# CRYPTORCHIDIE NETTER A.

## % DES FORMES UNILATERALES ET DES FORMES BILATERALES

## TRAITEMENT ANTERIEUR



phique. Il a été opéré à l'âge de 2 ans.

L'hypertrophie "compensatrice" du testicule le moins lésé dans les cryptorchidies bilatérales et du testicule controlatéral dans les cryptorchidies unilatérales a été décrite par Laron Zvi et al (1969) (138) et semblerait toujours fonctionnelle pour ces auteurs!! mais quelles sont les chances de survenue d'une telle éventualité ??

. Les observations de ces 17 hommes atteints de cryptorchidie bilatérale appellent quelques commentaires.

On remarque :

- que les formes traitées médicalement ont des tailles testiculaires peu différentes de celles qui ont été l'objet d'une cure chirurgicale.

- que les 2 hommes traités chirurgicalement et qui ont des testicules de taille normale ont été opérés assez tard : > 10 ans ( 10 et 12 ans)

- que l'homme qui a été opéré le plus tôt (2 ans) à un de ses testicules complètement atrophique.

b - <u>Parmi nos 16 formes unilatérales</u>

Le volume testiculaire n'a été noté que chez 15 patients.

. 5 patients seulement soit <u>33,3 % ont 2 testicules de volume normal</u>

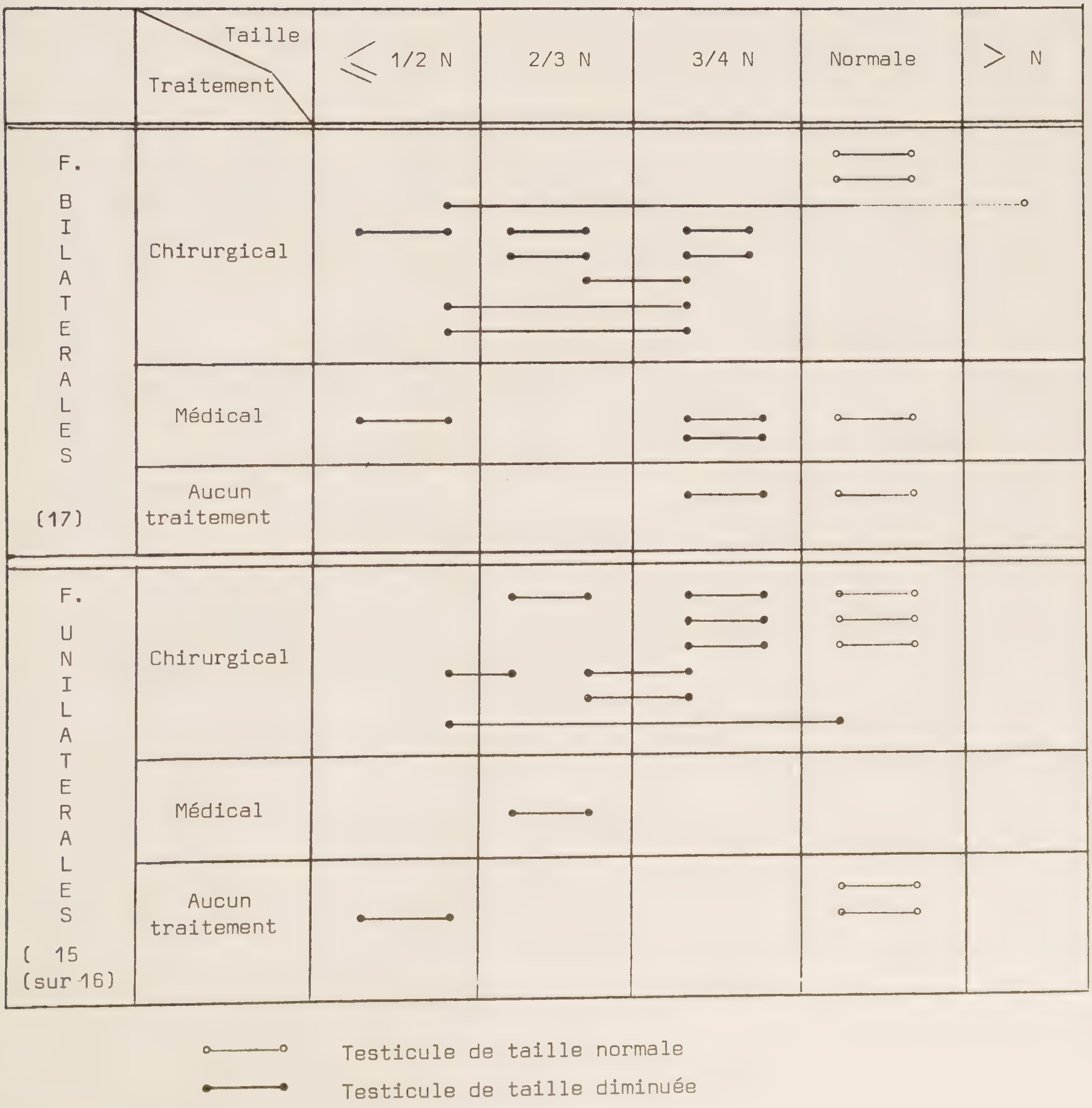
- 3 ont eu un traitement chirurgical respectivement à 10, 11, et 12 ans.
- 2 n'ont pas eu de traitement.

. 1 patient à 1 testicule normal et l'autre ( le testicule cryptorchide ayant bénéficié d'une orchidopexie) diminué, soit 6,1 %

. Tous les autres patients

soit 61,5 % ont les 2 testicules diminués de volume.

TAILLE DES TESTICULES



- Le Spermogramme

1 - L'Oligospermie appréciée chez 37 patients.

Il existe dans l'ensemble une oligospermie très sévère puisque 75,8 % des patients ont < $5.10^6$ spermatozoïdes/$cm^3$ (Tableaux II et II bis).

Parmi ces 75,8 % (28 patients)

- 35,1 % pour les formes bilatérales (13)
- 35,1 % pour les formes unilatérales (13)
- 5,4 % (formes uni ou bilatérales ?) (2)

Donc l'oligospermie semble aussi sévère dans les formes unilatérales que dans les formes bilatérales.

( voir tableau page suivante)

Quelques facteurs méritent d'être discutés quant à leur influence sur le degré de l'oligospermie.

a - Importance de l'uni ou la bilatéralité sur l'oligospermie :

- S'il n'apparaît pas de différence significative en ce qui concerne l'oligospermie selon que la cryptorchidie est uni ou bilatérale, il faut toutefois noter que parmi 7 azoospermies, il s'agissait 6 fois de cryptorchidie bilatérale. Pour le 7e cas on ignore si l'affection était uni ou bilatérale.

Parmi les 2 patients qui ont un nombre de spermatozoïdes égal ou supérieur à la normale car > $20.10^6/cm^3$, on retrouve :

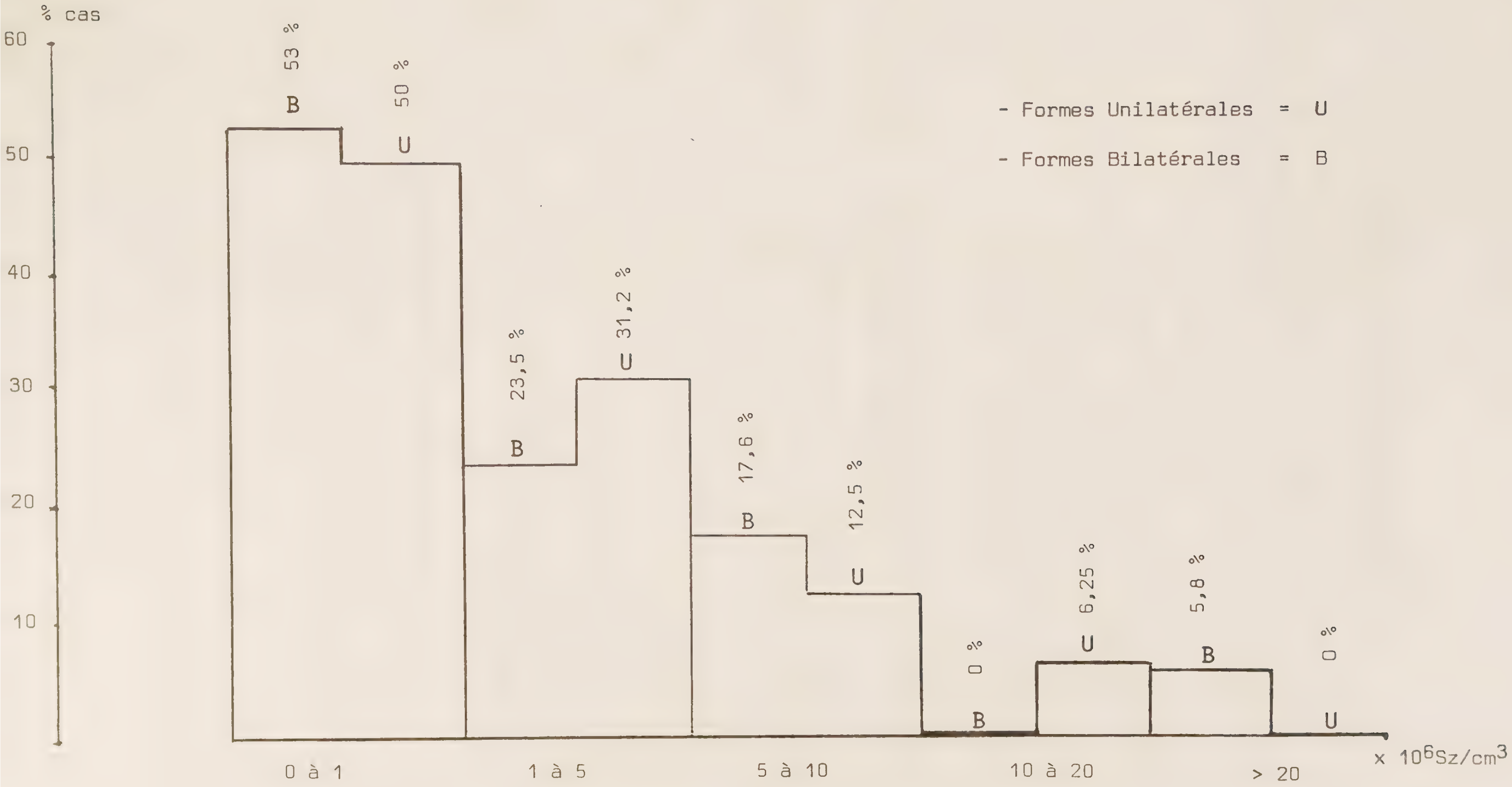
. le patient à la cryptorchidie bilatérale ayant un testicule atrophique et une hypertrophie testiculaire compensatrice de l'autre côté.

. Quant à l'autre patient on ignore si la cryptorchidie était uni ou bilatérale.

| Classe | Nombre de $Sz/cm^3$ | % patients sur la totalité des cas (37) | % patients parmi les formes bilatérales (17) | % patients parmi les formes unilatérales (16) |
|---|---|---|---|---|
| I | 0 à $1.10^6$ | 17 cas 45,9 % (dont 7 Azoospermies) | 9 cas 53 % (dont 6 Azoospermies) | 8 cas 50 % ( 0 azoospermies) |
| II | 1 à $5.10^6$ | 11 cas 29,9 % | 4 cas 23,5 % | 5 cas 31,2 % |
| III | 5 à $10.10^6$ | 6 cas 16 % | 3 cas 17,6 % | 2 cas 12,5 % |
| IV | 10 à $20.10^6$ | 1 cas 2,7 % | 0 cas 0 % | 1 cas 6,25 % |
| V | > $20.10^6$ | 2 cas 5,4 % | 1 cas 5,8 % | 0 cas 0 % |

COMPARAISON DU SPERMOGRAMME EN FONCTION

DE L'UNI OU DE LA BILATÉRALITE DE LA CRYPTORCHIDIE



b - Importance du type de traitement

- La population traitée médicalement et celle n'ayant pas reçu de traitement sont insuffisantes pour faire une comparaison statistique entre les résultats des différents traitements.

Notons tout de même que :

- 5 azoospermies se retrouvent parmi les patients ayant subi un traitement chirurgical (23)
- 2 azoospermies parmi les autres patients (15) l'un ayant subi un traitement médical. L'autre n'ayant reçu aucun traitement.

c - Parmi les formes traitées par la chirurgie, importance de l'âge auquel est effectué l'intervention.

- Le seul patient opéré à un très jeune âge ( 2 ans) a le spermogramme le meilleur bien que sa cryptorchidie fût bilatérale et que l'un de ses testicules fût atrophié.

- Les 4 autres patients opérés avant 6 ans n'ont pas un chiffre de spermatozoïdes meilleur que les autres et même sur 4, il y a 2 azoospermes.

- Les azoospermes ont été opérés entre 4 et 11 ans.

- Aucun patient n'a été opéré après 12 ans sauf 1 qui avait déjà été opéré à 10 ans et qui a subi une nouvelle intervention à 16 ans.

d - Importance de la taille testiculaire

- Parmi les cryptorchidies bilatérales

les 3 patients qui ont 2 testicules de taille N ont $< 5\ 10^6$ Sz/cm$^3$

- Parmi les cryptorchidies unilatérales

dans les 5 qui ont 2 testicules de taille N

3 ont < $5.10^6$ Sz/$cm^3$

1 a entre 5 et $10^6$ Sz/$cm^3$

1 a entre 10 et $20^6$ Sz/cm3

Donc une bonne taille testiculaire ne permet pas de préjuger d'un bon spermogramme.

Par contre des testicules très diminués de volume vont toujours de pair avec une oligospermie importante.

e - Oligospermie et Age du patient

On peut se demander si le spermogramme ne s'altère pas avec l'âge, problème que nous avons déjà soulevé à propos des stérilités secondaires :

- Entre 20 et 25 ans : moyenne du nombre de spermatozoïdes 7,5 $10^6/cm^3$
- Entre 25 et 30 ans : 5,7 $10^6/cm^3$
- Entre 30 et 35 ans : 2,08 $10^6/cm^3$
- Entre 35 et 40 ans : 2,2 $10^6/cm^3$

2 - L'Asthénospermie :

appréciée chez 24 patients,

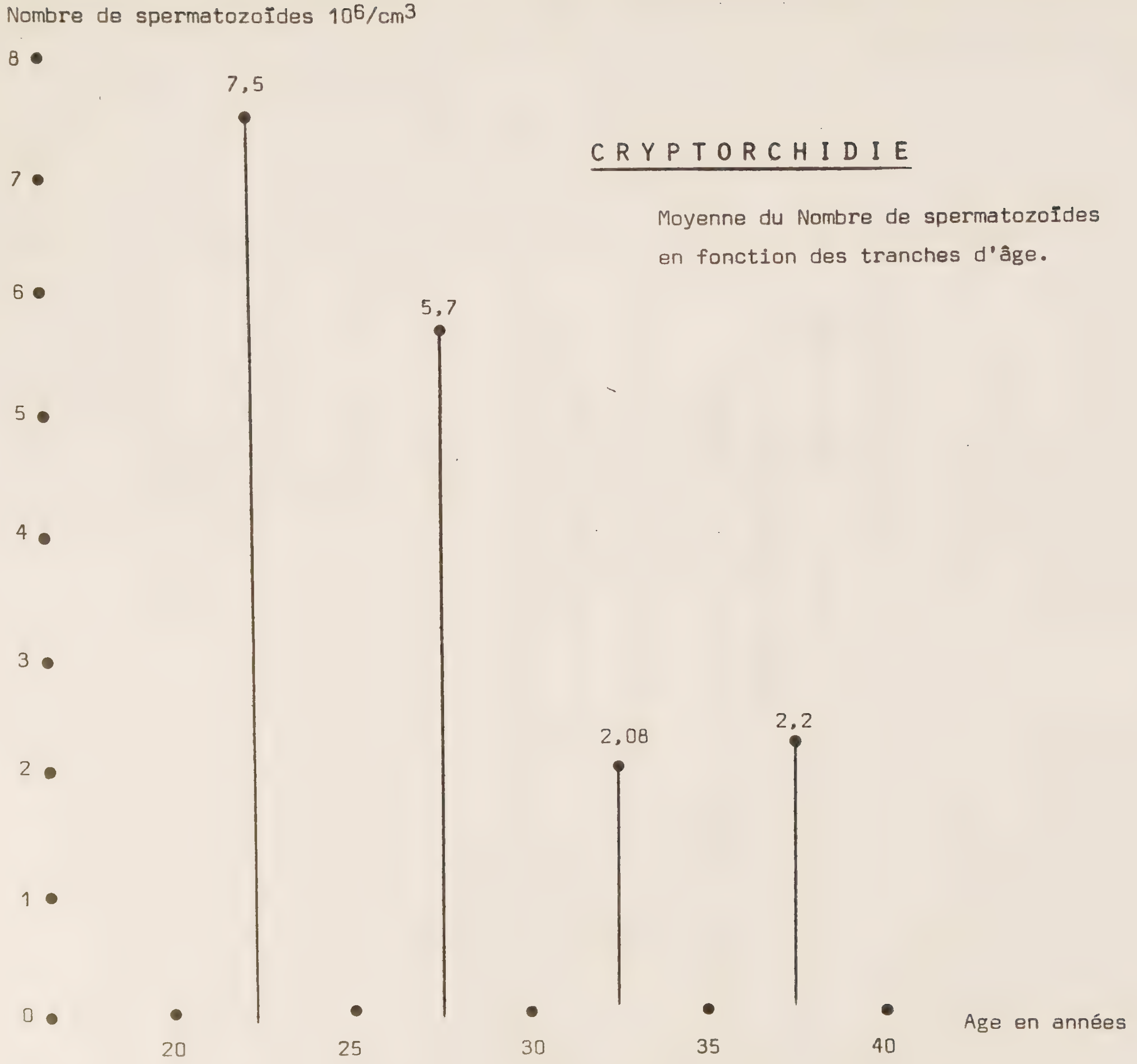
était présente dans 62,5 % des cas,

sévère (< 40 % Sz mobiles) dans 29 % des cas.

Chez un de nos patients, l'asthénospermie était isolée sans oligospermie,

Chez un autre elle était totale mais nous n'avons pas eu pour ce patient de spermocytogramme détaillé.

( voir tableau page suivante )




<u>C R Y P T O R C H I D I E</u>

Moyenne du Nombre de spermatozoïdes
en fonction des tranches d'âge.

| Classe | % Sz mobiles | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 40 % | 7 | 29 % |
| II | 40 à 50 % | 8 | 33 % |
| III | ≥ 60 % | 9 | 37,5 % |

3 - La Tératospermie :

appréciée chez 19 patients

était présente dans 73,5 % des cas

sévère ( < 50 % de Sz normaux) dans 26,2 % des cas

| Classe | % Sz normaux | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 25 % | 2 | 10,5 % |
| II | 25 à 50 % | 3 | 15,7 % |
| III | 50 à 75 % | 9 | 47,3 % |
| IV | > 75 % | 5 | 26,3 % |

- Les Gonadotrophines

  . Les GUT : (Tableaux III et III bis)

  ont été dosées chez 31 de nos patients

  étaient augmentées dans 41,6 % des cas

| G U T | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↙ | 0 | 0 % |
| N | 18<br>dont 2 azoospermes | 58,3 % |
| ↗ | 13 | 41,6 % |

  . F S H plasmatique : (Tableaux IV et IV bis)

  a été dosée chez 17 patients

  était augmentée dans 52,8 % des cas

| F S H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↙ | 0 | 0 % |
| N | 8 | 47 % |
| ↗ | 2 | 11,7 % |
| ↗↗ | 7 | 41,1 % |

Valeur moyenne de FSH plasmatique dans cette population de cryptorchidies : $\overline{m}$ = 10,8 m UI/ml ± 7,90

. L H plasmatique : (Tableaux V et IV bis)

a été dosée chez 14 patients

était augmentée dans 72 % des cas

| L H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 4 | 28 % |
| ↗ | 0 | 0 % |
| ↗ | 10 | 72 % |

Valeur moyenne de LH plasmatique dans cette population cryptorchidie : $\bar{m}$ = 37,92 ± 27,21 m UI/ml.

- La Fonction endocrine du testicule (Tableaux VI et VI bis, VII et VII bis, VIII)

. 17 cétos

ont été dosés chez 28 patients, étaient normaux dans 3/4 des cas.

| 17 cétos | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↙ | 5 | 18 % |
| N | 21 | 75 % |
| ↗ | 2 | 7 % |

• (Androstérone + Etiocholanolone) sous freinage surrénalien par la D X M

ont été dosées chez 9 patients

Dans 100 % des cas la fraction (A + E) est diminuée

• La Testostérone plasmatique (Tableau IX et VIII bis)

- a été dosée chez 5 de nos patients
- elle s'est avérée Normale dans 20 % des cas ( 1 cas de cryptorchidie bilatérale)

  ↘ dans 80 % des cas ( 2 formes bilatérales, 1 unilatérale, 1 non précisée).

- elle n'était jamais ni ↘↘
  ni ↗↗

- Il est intéressant de remarquer que :

(A + E) est ↘ dans 100 % des cas
LH est ↗↗ dans 72 % des cas

Il semble donc y avoir une insuffisance leydigienne très fré- fréquente avec en feedback une augmentation de LH.

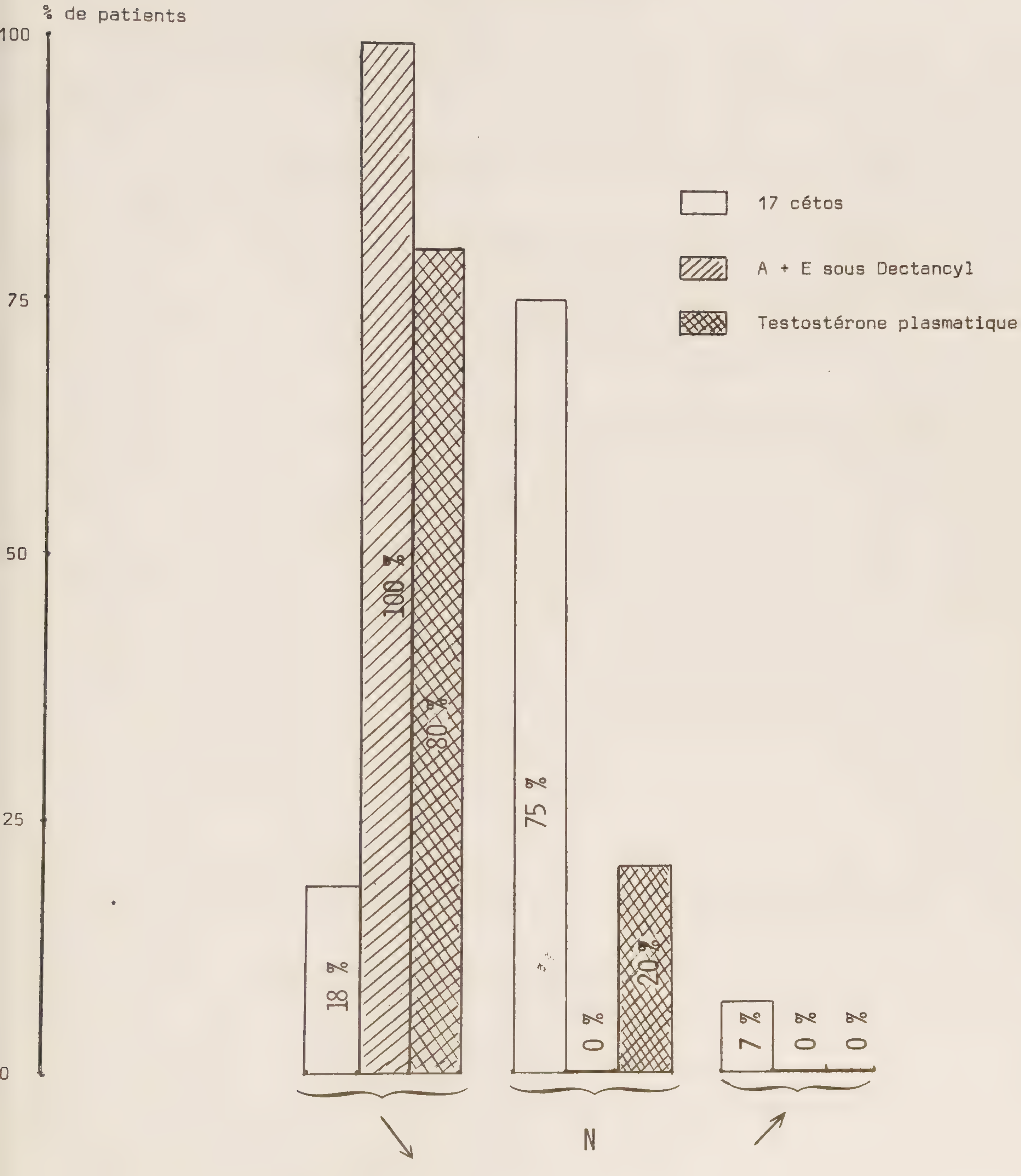
- Il est dommage que seulement 3 patients aient eu à la fois un dosage de LH et de A + E sous D X M ; mais ces 3 patients là ont LH ↗↗.

- On peut regretter également que la population ayant un dosa- ge valable de Testostérone soit si faible.

Il faut noter tout de même la proportion de 80 % ayant une Testostérone plaamatique diminuée.

(voir schéma page suivante)

# CRYPTORCHIDIE



## EXAMEN HISTOLOGIQUE

A - La biopsie testiculaire a été effectuée chez 13 de nos patients cryptorchides.

- 7 fois il s'agissait d'un cryptorchidie bilatérale

  et l'aspect histologique était identique des deux côtés chez tous les patients.

  Aucune asymétrique n'a été constatée.

- 6 fois il s'agissait d'une cryptorchidie unilatérale

  - Dans 4 cas les lésions étaient peu différentes à droite et à gauche.

  - Dans 2 cas, il existait une asymétrie très nette des modifications histologiques ; les lésions étaient beaucoup plus importantes du côté de la cryptorchidie.
    C'est ce côté qui a été considéré dans l'évaluation du pourcentage des différentes lésions.

B - Résultats (Tableaux IX, X, XI)

- La hyalinose :

  est présente à des degrés variables dans 84,6 % des cas (11 patients sur 13)

- La sclérose interstitielle

  dans 23 % des cas ( 3 patients sur 13)

- L'épaississement de la membrane basale

  dans 69,2 % des cas (8 patients sur 13)

Les 2 dernières constatations rejoignent celles de CANLORBE P. 1966 (32) qui sur un tavail de 25 biopsies, note que la sclérose présente dans 81 % des cas avant

l'intervention diminue au niveau du tissu interstitiel après traitement tandis qu'elle reste identique au niveau de la membrane basale.

- L'altération de spermatogenèse est importante : en effet

  Si $S_2$ est ⩾ stade 5 dans 69 % des cas,

  $S_1$ n'est ⩾ stade 5 que dans 33 % des cas

- Il existe
  - une diminution du nombre de cellules germinales dans 77 % des cas.
  - des modifications de la glande interstitielle :

    hyperplasique dans 18 % des cas : ce fait a déjà été observé expérimentalement (ITURIZZA 1969)(115)

    hypoplasique dans 27 % des cas.
  - Une sclérose vasculaire dans 20 % des cas

COMMENTAIRES

Ces commentaires portent sur 5 points :

1 - La pathogénie de la cryptorchidie.

2 - Le caractère héréditaire de l'affection.

3 - La gravité notable des formes unilatérales sinon aussi importante que celles des formes bilatérales en raison des anomalies du testicule intrascrotal.

4 - Le rôle du traitement et de l'âge auquel il est appliqué, dans le pronostic.

5 - L'insuffisance leydigienne dans la cryptorchidie.

1 - En ce qui concerne la pathogénie de la cryptorchidie :

. Il semble que cette affection soit le plus souvent en rapport avec une anomalie primitive malformative du testicule foetal.

- Il n'y a aucune corrélation entre les lésions histologiques et le type anatomoclinique de la cryptorchidie (cryptorchidie vraie ou ectopie testiculaire) : le Testicule cryptorchide est toujours un testicule anormal quelle que soit la forme anatomique de la cryptorchidie : ceci est un argument fondamental en faveur de l'origine primitive des lésions anatomiques.

- La cryptorchidie est une véritable dysgénésie gonadique (32) cause de la malposition testiculaire et dans un pourcentage important de cas (41,6 % dans notre série), les GUT sont augmentées, ainsi que FSH plasmatique ( 52,8 % de nos cas ).

- Comme le dit A. Netter " On a fait la part trop belle aux obstacles mécaniques qui d'ailleurs n'existent que dans 1/3 des cas ( brièveté du cordon, fermeture du canal péritonéo-vaginal, insertion anormale du gubernaculum testis sur l'épine pubienne ou l'arcade crurale). En réalité la brièveté des éléments du cordon est sans doute le témoignage d'un défaut de la fonction du testicule foetal".

. Il faut toutefois noter que dans des cas plus rares, il semble que le défaut foetal atteigne les commandes neuro-hypophysaires de la gonade : cette pathogénie trouve sa justification dans la fréquence de la cryptorchidie, dans la dysplasie olfacto-génitale et dans l'anencéphalie (Mroueh A. 1970) (179); à moins qu'il ne s'agisse de 2 anomalies associées!

2 - La Cryptorchidie est probablement une affection héréditaire :

- Certes nous n'avons relevé qu'un seul cas de cryptorchidie familiale parmi nos patients.

- Mais CANLORBE P. 1966 (32)

  dans sa série de 145 enfants en retrouve 5 cas. (soit uen fréquence de 3,4 %)

  Une cryptorchidie existait :

  chez le père de 2 enfants

  chez le frère de 3 enfants

- CORBUS et O'CONNOR 1922 (49)

  citent une famille où 6 frères ont une cryptorchidie.

- BRIMBLECOMBLE 1946 (27)

  trouve 3 frères cryptorchides dans une même famille.

- KLEIN et coll 1963 (127)

  étudiant les cryptorchidies de jumeaux univitellins retrouvent 7 cas de concordance et 3 cas de discordance.

  Ces observations plaident en faveur du caractère héréditaire de l'affection qui se transmettrait selon Klein par un gène autosomique dominant à faible pénétrance.

- Il n'est pas rare que cette affection probablement héréditaire s'associe à d'autres malformations.

  . Nous n'avons retrouvé de malformations associées que chez 4 de nos patients.

  Le taux de malformations congénitales est variable selon les auteurs mais en règle supérieur

- Très élevé pour Canlorbe P. 1966 (32)

  22 % des cas (11 % de malformations de la sphère urogénitale,
  11 % de malformations diverses)

- Moins élevé pour Sohval 1945 (224) : 10 %

  et pour Barcat 1957 (18) : 10 %

La malformation la plus fréquemment rencontrée par les pédiatres est la hernie inguinale :

présente : - dans 13 % des cas pour Canlorbe P. 1966 (32)
- dans 10 à 19 % des cas pour Barcat 1957 (18)

selon la bilatéralité ou l'unilatéralité de la cryptorchidie.

Un seul de nos patients avait un antécédent de hernie inguinale unilatérale opérée.

- L'anomalie génétique responsable de cette affection congénitale, héréditaire, pluri malformative n'est pas connue; par contre, nombre d'auteurs ont retrouvé une cryptorchidie chez des patients porteurs d'anomalies caryotypiques.

. <u>P. CANLORBE</u> <u>1966</u> (32)

décèle parmi ses 145 patients, 1 cas de mongolisme et 1 cas de syndrome de Klinefelter.

. <u>H. HORTLING 1967</u> (111)

sur un total de 93 cas de cryptotchidie met en évidence 3 syndromes de Klinefelter.

. <u>C. BERGADA 1969</u> (25)

décèle 8 syndromes de Klinefelter sur 710 cas de cryptorchidie.

Pour ce qui est de notre statistique personnelle les syndromes de Klinefelter ont été isolés en un chapitre à part. Comme nous le reverrons 8 de nos 262 patients venus consulter pour stérilité primaire avaient un syndrome de Klinefelter méconnu jusque là.

Aucun n'avait de cryptorchidie vraie, 1 seul avait des testicules oscillants.

3 - La gravité du pronostic fonctionnel des cryptorchidies bilatérales est reconnue par tous encore que les statistiques varient.

Mais <u>il faut abandonner l'idée que les cryptorchidie unilatérales sont toujours de bon pronostic</u>.

Il nous a semblé intéressant de dresser un tableau comparatif de la fertilité observée par différents auteurs dans les cryptorchidies bilatérales et unilatérales.

- Dans les cryptorchidies bilatérales

Nous avons trouvé dans la littérature une fertilité normale dans 19,5 % des cas en moyenne.

Nous avons exclu volontairement les statistiques recueillies dans les services de stérilité qui faussent complètement le pourcentages, assombrissant terriblement le pronostic.

- Dans les cryptorchidies unilatérales

le taux de fertilité normale s'élève en moyenne à 34 %.

Dans notre groupe de patients stériles nous trouvons un pourcentage à peu près équivalent de cryptorchidies unilatérales et de cryptorchidies bilatérales.

Ce pronostic réservé des cryptorchidies unilatérales résulte des anomalies que présente le testicule intrascrotal :

a - Anomalies morphologiques : diminution de volume du testicule intrascrotal :

Cette diminution de volume atteint 61,5 % de nos patients. Ce pourcentage est supérieur à celui déjà notable rapporté par :

- Canlorbe P. 1966 : 30 % (32)

et - Schirren 1966 : 39,1 % (208)

b - Anomalies cytochimiques :

Dans l'étude comparative de la physiologie des cellules germinales des testicules d'enfants ayant une cryptorchidie unilatérale,

Moshe Markewitz (1970) (167) constate que dans seulement 85 % des cas, le testicule intrascrotal a un index d'incorporation de la thymidine marquée normale.

# CRYPTORCHIDIE UNILATERALE

| NOM DE L'AUTEUR | DATE | NOMBRE DE CAS | TYPE DU TRAITEMENT | FERTILITE | HYPERFECONDITE | STERILITE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| BAYLE (22) | 1957 | 44 | Chirurgie | 10 | 6 | 28 |
| SEGUY (221) | 1961 | 45 | Chirurgie | 12 | | |
| KNAUT et POTEMPA (129) | 1963 | 10 | Chirurgie | 4 | 3 | 3 |
| SCHIRREN (209) | 1966 | 17 | Chirurgie | 5 | 10 (hyperfécondité + stérilité)<br>+ 2 cas : spermogramme impossible | |
| CANLORBE (32) | 1966 | 4 | Chirurgie | 0 | | 4 |
| GUILLON (97) | 1964 | 69 | Chirurgie | 13 | | |
| BERGADA et ALBESCU (11) | 1971 | 21 | Chirurgie 14<br>HCG 7 | 13<br>7 | | 1 |
| HORTLING (111) | 1967 | 19 | Chirurgie | 14 | 5 | |
| TOTAL | | 229 | | 78<br>soit 34 % | | |

# CRYPTORCHIDIE BILATERALE

| NOM DE L'AUTEUR | DATE | NOMBRE DE CAS | TYPE DU TRAITEMENT | FERTILITE | HYPOFECONDITE | STERILITE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HANSEN (103) | 1949 | 25 | Chirurgie | 2 | 9 | 14 |
| KNAUT et POTEMPA (129) | 1963 | 8 | Chirurgie | | 1 | 7 |
| CANLORBE (32) | 1966 | 4 | Chirurgie | 1 | 1 | 2 |
| BERGADA et ALBESCU (11) | 1971 | 22 | Chirurgie 11<br>HCG 11 | 3<br>8 | 2 | 8<br>1 |
| SCHIRREN (209) | 1966 | 35 | Chirurgie | 1 | 31 (hypofécondité + stérilité)<br>+ spermogramme impossible dans 3 cas | |
| SPORK (231) | 1969 | 12 | Chirurgie | 3<br>tous opérés avant 12 ans | | 9<br>tous opérés après 12 ans |
| HORTLING (111) | 1967 | 22 | Chirurgie | 7 | 12 | 3 |
| TOTAL | | 128 | | 25<br>soit 19,5 % | | |

Nous excluons volontairement les statistiques recueillies dans les services de stérilité, qui faussent complètement les pourcentages et assombrissent terriblement le pronostic.

c - <u>Anomalies histologiques</u> :

(parfois comparables à celles du testicule cryptorchide) avec surtout arrêt de la spermatogenèse.

Ces anomalies du testicule intrascrotal étaient présentes chez tous nos patients porteurs de cryptorchidies unilatérales et ayant eu une biopsie testiculaire et 4 fois sur 6 les altérations histologiques étaient symétriques; les modifications histologiques du testicule intrascrotal ont été mis en évidence déjà par de nombreux auteurs :

- Braren F. (1959) (26)
- Scott L.S. (1961) (217)
  (1962) (218)
  (1967) (220)
- Doepfmer R. (1964) (61)
- Gasser G. (1964 (87)
- Nicole and Spindler (1964) (185)
- Schirren C. (1964) (207)
- Canlorbe P. (1966) (32) qui ayant pratiqué 7 biopsies controlatérales chez des enfants ayant une cryptorchidie unilatérale a trouvé des anomalies dans <u>tous les cas</u>.

- Toutefois ces anomalies histologiques n'ont pas été retrouvées par quelques uns :

- Mancini R. et al. (1965) (161) (40 biopsies du testicule intrascrotal)
- Robinson et Engle (1954) (198)

- <u>La pathogénie des lésions du testicule intrascrotal</u> dans les cryptorchidies unilatérales reste très obscure.

. Existe-t-il des lésions primitivement bilatérales ?

. Ou bien les lésions du testicule intrascrotal sont-elles secondaires à la cryptorchidie hétérolatérale ? En faveur de cette dernière hypothèse il faut rappeler les travaux de :

- Shirai et coll. (1966) (223 bis)

  . Tout d'abord l'observation d'un homme de 23 ans chez lequel est réalisé involontairement une véritable cryptorchidie expérimentale après herniotomie à l'âge de 11 ans.
  Une orchidopexie secondaire permet une biopsie testiculaire bilatérale qui objective des modifications des tubes séminifères du testicule intrascrotal peu différentes de celles du testicule cryptorchide.

  . Puis une expérimentation portant sur les chiens :
  La réalisation d'une cryptorchidie unilatérale chez le chien entraîne des modifications dégénératives du testicule controlatéral dont les auteurs pensent qu'elles sont induites par la dégénérescence du testicule cryptorchide parce que les modifications du testicule intrascrotal disparaissent après reposition du testicule cryptorchide.

- Ces expériences soulignent, s'il en était besoin, la nécessité impérieuse de traiter la cryptorchidie unilatérale.

4 - Le problème du traitement de la cryptorchidie dans l'enfance et de son rôle dans le pronostic ultérieur est ardemment débattu

- Certains (11)
annoncent un taux de fertilité meilleur avec HCG seules qu'avec le traitement chirurgical et l'on remarque dans notre série que sur 7 azoospermes, 5 ont été opérés.

- Mais nombre d'auteurs (32)(52)
s'accordent à penser que les gonadostimulines ne font descendre que les seuls testicules qui auraient migré spontanément et que le traitement de la cryptorchidie est essentiellement chirurgical.

Pour ce qui est de l'âge idéal de l'intervention.

Tous, la préconisent avant la puberté mais plus ou moins précocement selon les uns et les autres.

Une intervention très précoce (avant 5 ans) a été conseillée par certains auteurs arguant qu'après cet âge surviennent des images de dégénérescence très nette du testicule cryptorchide :

- Robinson et Engle (1945) (198) qui après étude de 173 biopsies estiment que jusqu'à l'âge de 5 ans il y a peu de différence histologique entre testicule normal et testicule cryptorchide mais que passé cet âge apparaît un certain retard de développement dans le testicule cryptorchide.

- Scorer C.G. 1957 (215)
- Carver J.H. 1958 (34)
- Cohn B.D. 1961 (47)
- Knaut H. et Potempa (129)

- Canlorbe P.(1966) (32) par l'étude de 130 biopsies au microscope optique et Leeson R.C. (étude au microscope électronique 1966 (141) ) ont au contraire montré que les lésions histologiques du testicule cryptorchide ne s'aggravent pas jusqu'à la puberté et que, partant, l'âge idéal de l'intervention se situe avant le puberté vers 10 ans, éventuellement après un traitement par la gonadotrophine.

Les discussions sur l'âge idéal de l'intervention valent tant pour les formes bilatérales que pour les formes unilatérales.

- Ainsi le pronostic est peut être en partie dépendant de l'âge auquel est effectué le traitement chirurgical, mais en fait il est dominé par la qualité du matériel germinal avant l'intervention :

Si ce dernier est absent ou pauvre, la spermatogenèse ne peut être qu'absente ou pauvre.

"le parallélisme est frappant entre le matériel germinal existant avant l'intervention et celui qui est trouvé quelques années plus tard...."

" L'acte chirurgical permet, mais permet seulement, l'évolution des éléments germinaux préexistants ".

Le Pronostic de fertilité peut donc être valablement posé sur la qualité et la quantité du matériel germinal présent dans le testicule cryptorchide opéré à la puberté.

Mais outre les anomalies de la spermatogenèse, il n'est pas rare semble-t-il qu'existe une insuffisante endocrine du testicule cryptorchide.

5 - L'insuffisance endocrine

- est manifeste dans notre série où la testostérone plasmatique est abaissée dans 80 % des cas et la fraction (Androstérone + Etiocholanolone) (sous Dectancyl) dans 100 % des cas.

- En fait les opinions varient selon les auteurs au sujet de cette insuffisance endocrine du testicule cryptorchide :

. CANLORBE 1966 (32)

Sur ses 145 patients examinés de 3 à 20 cas, note que les éliminations de base des stéroïdes urinaires, 17 cétos, $O_1$, $O_2$, $O_3$ ont toujours été normales de même que l'épreuve de stimulation à la gonadotrophine chorionique.

Au contraire :

. Pour J. LEDERER et J.P. BATAILLE 1967 (139)

Il existe dans les anciens cas de cryptorchidie bilatérale une altération fréquente de la fonction endocrine du testicule.

12 cas de cryptorchidie bilatérale ont été testés 4 à 12 ans après le traitement de cet état (tous sujets de moins de 25 ans).

- les 17 cétos (10 patients) ont été trouvés :

. ↘↘ (< 5 mg/24 h.) 6 fois
. ↘ (entre 5 et 9 mg/24 h.) 1 fois
. N ( > 10 mg) 3 fois et

Chez ces 3 patients : la fraction

- (Androstérone + Etiocholanolone ) de base est diminuée 1 fois
- Pour les 2 autres patients

  ( A + E ) est Normale de base mais $\leq$ 1 mg/24 h. sous freinage par la Dexamethazone )

- L'Epreuve de stimulation par HCG effectuée chez 12 patients, n'entraîne aucune réponse dans 7 cas soit plus de la moitié des patients.

  Dans notre série un test de freination par la Dexaméthazone associée à une stimulation par HCG a été effectué chez 3 de nos patients.

  Dans les 3 cas. Si le chiffre de base de A + E était diminué, il a doublé sous HCG.

  Il s'agissait 1 fois d'une cryptorchidie unilatérale,
  2 fois d'une cryptorchidie bilatérale.

. Enfin HUDSON B. 1970 (112)

a montré une diminution de la testostérone plasmatique dans les cryptorchidies bilatérales mais une réponse positive aux HCG.

. Il est opportun également de citer quelques travaux expérimentaux.

- AMATAYAKUL K. (1971) (15)

  Chez le rat, la cryptorchidie expérimentale entraîne une diminution de la testostérone plasmatique allant d'ailleurs de pair avec une altération progressive des cellules de Leydig, en dépit d'un poids normal de la prostate ventrale.

- Au contraire INANO H. (1968) (114)

constate que la cryptorchidie expérimentale bilatérale entraîne chez le rat une diminution de la prostate et des vésicules séminales suggérant une baisse de la production d'Androgènes.

D'ailleurs par incubation d'homogenats de testicule cryptorchidie en présence de Prégnenolone C* on n'obtient que de la 17 α OH Pregnenolone et très peu de progestérone.

La cryptorchidie induirait un déficit en 3 β OH déshydrogénase, enzyme microsomal des cellules de Leydig, thermosensible ; or cet enzyme est indispensable à la synthèse de testostérone à partir de la prégnenolone d'où un déficit androgénique au cours de la cryptorchidie.

## STERILITES SECRETOIRES D'ORIGINE INDETERMINEE

- On peut s'irriter de trouver dans ce chapitre 60 patients

  soit 22,9 % de la totalité des stérilités

  26,3 % des stérilités secrétoires

- L'âge de ces malades (Tableau I)

  précisé dans 56 cas.

  S'échelonnait entre 20 et 57 ans avec une moyenne de 31 ans.

| Classe | Age en années | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 | 2 | 3,5 % |
| II | 25 à 30 | 23 | 41 |
| III | 30 à 35 | 18 | 32 |
| IV | 35 à 40 | 11 | 19,6 |
| V | > 40 | 2 | 3,5 |

- Parmi les 60 patients
  - 58 avaient une stérilité primaire (soit 96,6 %)
  - 2 avaient une stérilité secondaire (soit 3,3 %)

. L'un avait 37 ans :

avait eu un 1er enfant (une fille arrièrée mentale) dix ans auparavant alors qu'il était âgé de 27 ans.

. Le second avait 35 ans :

avait eu un premier enfant normal. Sa femme avait été enceinte une seconde fois lorsqu'il avait 32 ans mais cette grossesse avait abouti à une FCS de 5 mois.

- <u>L'enquête familiale</u> a été approfondie chez 12 patients.

Nous avons retrouvé :

1 - <u>Un diabète familial chez 3 de nos patients</u> :

Diabète chez un oncle pour l'un
chez un frère pour un autre
chez le père pour le 3ème

2 - <u>Un cas de stérilité familiale</u>

Ce patient dont le caryotype est normal 46 x XY, a

- un frère stérile

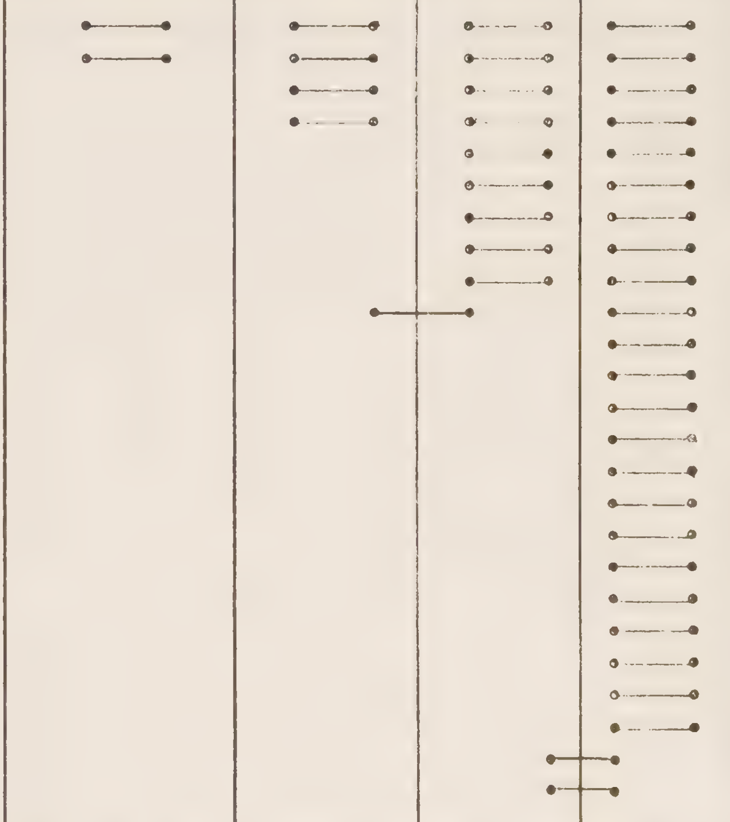
que nous n'avons pu examiner (car il vit en Israël) mais dont on a un spermogramme qui montre une oligosathénospermie sans caractère particulier.

- un cousin stérile

qui présentait comme notre patient une asthénospermie quasi totale mais à la biopsie testiculaire a été découverte une orchite interstitielle et après un traitement d'antibiotiques et de corticoïdes, une grossesse est survenue sans toutefois que nous ayions eu de spermogramme de contrôle.

- <u>La taille des testicules</u> a été appréciée chez 41 de nos patients.

- Dans 56 % des cas, les 2 testicules étaient normaux.
- Dans 44 % des cas, les 2 testicules étaient diminuées de volume.

| Taille des testicules par rapport à la Normale : N | ⩽ 1/2 N | 2/3 N | 3/4 N | N |
|---|---|---|---|---|
| |  | | | |
| Asymétrie : 3 cas<br>7,3 % | 2 cas<br>4,8 % | 4 cas<br>9,7 % | 9 cas<br>21,9 % | 23 cas<br>56 % |

- <u>Le spermogramme</u>

. <u>L'oligospermie</u> (<u>Tableaux II et II bis</u>)

est présente dans 80 % des cas.

sévère ( < $5.10^6$ $Sz/cm^3$) dans 33 % des cas.

Il existe une Azoospermie dans 20 % des cas.

| Classe | Nombre Sz $10^6/cm^3$ | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 15 | 25 %<br>(20 % Azoosp.) |
| II | 1 à 5 | 5 | 8,3 % |
| III | 5 à 10 | 18 | 30 % |
| IV | 10 à 20 | 10 | 16,6 % |
| V | > 20 | 12 | 20 % |

. <u>L'Asthénospermie</u>

- appréciée chez 17 patients (en dehors de 12 cas d'Azoospermies)

est présente dans plus de 75 % des cas.

sévère (< 40 % Sz mobiles) dans 48 % des cas

totale dans 2 cas.

- Chez 9 patients, existait une Asthénospermie isolée sans oligospermie, associée dans 6 cas seulement à une tératospermie.

Dans 3 cas donc, la seule anomalie du spermogramme était une Asthénospermie.

| Classe | % SZ mobiles | Nombre de patients | en % |
| --- | --- | --- | --- |
| I | 0 à 40 | 23<br>(7 :<20 % Sz mobiles) ⟶ | 48,9 %<br>15 % ) |
| II | 40 à 60 | 13 | 27,6 % |
| III | > 60 | 11 | 23,4 % |

. La Teratospermie

- appréciée chez 40 patients
- est présente dans 85 % des cas
- sévère (< 50 % Sz normaux) dans 38,5 % des cas
- extrême dans 7,5 % des cas ( < 25 % Sz Normaux)
- totale dans 1 cas
- Isolée (sans oligo ni asthénospermie) dans 1 cas)

| Classe | % Sz normaux | Nombre de patients | en % |
| --- | --- | --- | --- |
| I | 0 à 25 % | 3 | 7,5 % |
| II | 25 à 50 % | 10 | 25 % |
| III | 50 à 75 % | 21 | 52,5 % |
| IV | > 75 % | 6 | 15 % |

- Quelques patients ont un profil spermocytologique particulier

Sur les 40 patients ayant eu un seprmocytogramme détaillé :

- dans 12,5 % des cas (soit 5 patients) a été retrouvé un syndrome de stress testiculaire :

  A l'oligoasthénospermie, s'associait une tératospermie avec :

  . prédominance d'anomalies de la tête

    - 20 à 45 % de spermatozoïdes à têtes effilées,
    - dans 3/4 des cas présence de spermatozoïdes macrocéphales ( ⟶ 15 % )

  . anomalies associées de la P.I. dans 3/4 des cas (jusqu'à 30 % d'anomalies de la P.I.)

    Il s'agissait toujours de restes cytoplasmiques.

  . Aucune anomalie du flagelle.

  Parmi ces 5 patients

  l'un avait une intoxication tabagique
  2 autres avaient des antécédents d'uréthrite mais remontant à 10 ans en arrière et sans signe actuel d'infection.

- Dans 8,5 % des cas (soit 3 cas), a été découvert

Une tératospermie très particulière portant sur le flagelle.

. L'un

a une oligospermie 3,8 $10^6$ Sz/$cm^3$

une Asthénospermie (
une Tératospermie ( totales

96 % des spermatozoïdes ont une anomalie du flagelle, soit absent, soit court et très épais.

. Le second

- n'a pas d'oligospermie ($105 - 10^6$ Sz/$cm^3$)
- mais une Asthénospermie totale
- La Tératospermie est variable : de 35 à 74 % de formes normales.

  En moyenne la moitié des spermatozoïdes a une anomalie du flagelle, soit rigide, soit court.

Les 2 patients, dont l'anomalie porte essentiellement sur le flagelle, ont également en pourcentage moindre :

des anomalies de la tête : Respectivement 19 % et 20 %
de la P. Int. : Respectivement 27 % et 37 %

. Le troisième

- n'a pas d'oligospermie ( $62 - 10^6$ Sz/$cm^3$)
- mais une Asthénospermie sévère (25 % Sz mobiles)
- 25 % des spermatozoïdes ont une anomalie du flagelle irrégulier dans son trajet et son ensemble
- Ces anomalies du flagelle sont associées à une Tératospermie portant sur la tête avec 44 % de têtes effilées.

Il est important de souligner que nous n'avons jamais observé d'anomalies portant seulement sur le flagelle, ou la Pièce Intermédiaire ou la tête.

- Les Gonadotrophines (Tableaux III et III bis, IV et IV bis, V)

. Les GUT

- dosées chez 47 patients
- étaient normales dans 76 % des cas.

| G U T | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 36 | 76 % |
| ↗ | 11 | 23 % |

. <u>FSH plasmatique</u>

- dosée chez 27 patients
- était <u>augmentée dans 37 % des cas</u>
- la valeur moyenne était <u>de 7,83 mUI/ml ± 7,55</u> donc franchement supérieure à la valeur moyenne normale de 4,14 mais l'écart type est très grand.

| F S H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 1 | 3,7 % |
| N | 16 | 59,2 % |
| ↗ | 7 | 26 % |
| ↗↗ | 3 | 11 % |

. LH plasmatique

- dosée chez 24 patients
- était augmentée dans 58 % des cas
- la valeur moyenne était de 29,09 ± 12,11 m UI/ml donc là encore franchement supérieure à la valeur moyenne normale de 13,13 mais l'écart type est très grand.

| L H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 10 | 41,6 % |
| ↗ | 10 | 41,6 % |
| ↗↗ | 4 | 16,7 % |

- Il nous a paru intéressant d'individualiser parmi ces patients dont la stérilité demeure de cause mal déterminée, 6 hommes qui avaient une FSH plasmatique diminuée ou à la limite intérieure de la normale (alors que LH était Normale ou augmentée).

Ces malades sont peut être des candidats idéals pour le traitement par H M G.

6 patients :

- entre 22 et 35 ans
- stérilité primaire
- Testicules Normaux 5 fois sur 6
  diminués (3/4 N:1 fois sur 6)

- L'oligospermie est présente dans 4 cas et variable ;

  1 à 5 $10^6$ Sz/$cm^3$ : 1 cas

  5 à 10 $10^6$ Sz/$cm^3$ : 2 cas

  10 à 20 $10^6$ Sz/$cm^3$ : 1 cas

  Parmi les 2 autres patients n'ayant pas d'oligospermie l'un a une Asthénospermie totale.

- GUT N.

- LH dosée 4 fois : Normale 2 fois
  augmentée 2 fois

- 17 céto : Normaux 5 fois
  diminués 1 fois

- Biopsie (4) : ↗3 fois la spermatogénèse atteint le stade 7
  ↘ 1 fois elle s'arrête au stade 5

- A côté de ces patients ayant un déficit apparemment électif en FSH (et nous n'avons pas retrouvé mention de tels cas dans la littérature), 1 seul patient avait un déficit électif en LH. Ce chiffre très bas de LH ( < $\overline{m}$ - 2 SD) ne figure pas sur les tableaux ci-joints car ce dosage a été effectué plus récemment, la méthode a légèrement changé et les normes ne sont plus les mêmes. Ce patient est d'autant plus intéressant à considérer que comme nous le reverrons est survenue une amélioration du spermogramme puis une grossesse après traitement par HCG.

- La Fonction endocrine (Tableaux VI et VI bis, VII et VII bis, VIII)

. Les 17 céto

- dosés chez 46 patients

- étaient Normaux dans 82,6 % des cas,

( voir tableau page 93)

| NOMS | AGE | St. II ou II | Taille des Testicules | Nombre Sz/cm$^3$ | GUT US | FSH mUI/ml | LH mUI/ml | 17 céto mg/24 h. | A + E sous Dectancyl | Testostérone plasmatiques ng /100 | Biopsie Testiculaire |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| BACT... | 22 | I | N | 3,4 | + 3<br>- 25 | 1,9 | 22,5 | 14,7 | | 568 | +0+77 - ↘ NN |
| DEC ... | 30 | I | N | 105<br>0 % f. mobiles | | 1,8 | 22,5 | 10 | Δ→ 13<br>+ HCG | | |
| FER ... | 27 | I | N | 14,8 | + 3<br>- 25 | 1,2 | | 15,3 | | | 1 Testicule Normal<br>Hypoplasie discrète<br>de l'autre côté |
| SAN ... | 28 | I | 3/4 N | 6 | + 3<br>- 25 | 2,6 | | 4,5 | | | 000 45 - NN |
| SIM ... | 35 | I | N | 23,75 | + 5<br>- 25 | 1,5 | 12,9 | 12,5 | | 480 | 00N 77 - ↘ NN |
| TOUZENE | 27 | I | N | 7,6 | + 3<br>- 40 | 2,4 | 18,75 | 14 | Δ→ 2,3<br>+ HCG | | |

STERILITES SECRETOIRES IDIOPATHIQUES AVEC FSH ↘ OU A LA LIMITE INFERIEURE DE LA NORMALE

| 17 céto | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 7 | 17,3 % |
| N | 39 | 82,6 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

. <u>(Androstérone + Etiocholanolone)</u> sous Dectancyl

- dosées 5 fois
- étaient diminuées dans 100 % des cas

| A + E sous Dectancyl | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 5 | 100 % |
| N | 0 | 0 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

. <u>La Testostérone</u>

- dosée chez 8 patients
- était abaissée dans 50 % des cas.

( voir tableau page suivante)

| Testostérone plasmatique | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↓↓ | 1 | 12,5 % |
| ↓ | 3 | 37,5 % |
| N | 4 | 50 % |
| ↑ | 0 | 0 % |
| ↑↑ | 0 | 0 % |

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DES TESTICULES (Tableaux IX, X, XI)

- a été effectué chez 17 de nos patients
- Sur ces 17 biopsies aucune asymétrie.

La Hyalinose est présente dans 58 % des cas

La Sclérose interstitielle dans 11 % des cas

L'épaississement de la membrane basale dans 59 % des cas

Le stade le plus fréquent de la spermatogenèse $S_1$ est > Stade 5 dans 62 % des cas

Le stade le plus évolué de la spermatogenèse $S_2$ est > Stade 5 dans 75 % des cas.

Le nombre de cellules germinales est diminué dans 75 % des cas.

La glande interstitielle est :

. Hypoplasique dans 6 % des cas
. normale dans 73 % des cas
. augmentée dans 20 % des cas.

Les vaisseaux sont normaux dans 93 % des cas.

- A ce compte rendu des biopsies, ajoutons à regret que la biopsie de l'homme ayant le déficit électif en LH n'a pas été chiffrée selon notre code, mais que l'image du testicule Droit est peu différente de celle du testicule Gauche, et peu différente de la normale.

Seule la taille des tubes était un peu diminuée, les gaines péritubulaires étaient normales, les éléments de la spermatogenèse étaient présents au complet et les spermatozoïdes normaux.

La glande de Leydig semblait normale.

COMMENTAIRES :

- Il est intéressant de noter que chez un grand nombre de patients, la pathologie est vraisemblablement, essentiellement testiculaire comme en témoigne le pourcentage notable d'augmentation des gonadotrophines plasmatiques.

Déjà Rosen et Weintraub 1971 (199) notent, parmi 17 patients ayant oligo-asthénospermie ou une azoospermie d'origine indéterminée, un taux significativement augmenté de FSH plasmatique par rapport à la normale (mais il n'y a pas d'augmentation significative de LH).

Il s'agit peut être comme l'écrit A. Netter 1972 (183) pour la majorité des cas d'un défaut analogue à celui qui engendre la cryptorchidie, c'est-à-dire une malformation congénitale du testicule autrement dit une dysgénésie.

- Au contraire l'intervention d'un déficit hypothalamo hypophysaire est exceptionnel puisqu'il ne semble exister que chez 7 de nos patients.

- Ces données pathogéniques assombrissent considérablement le pronostic car à l'évidence, elles limitent nos moyens thérapeutiques.

## STERILITE SECRETOIRE D'ORIGINE INFECTIEUSE

Sous ce terme on entend les séquelles d'orchite et l'on peut se réjouir de la rareté relative de cette cause au sein des stérilités masculines car le pronostic en est redoutable : la maladie infectieuse primitive a en effet, souvent lésé de façon irréversible le parenchyme testiculaire.

- Cette cause concerne 15 de nos patients :

soit 5,7 % de la totalité des stérilités
6,5 % des stérilités d'origine sécrétoire.

- L'âge de nos malades se disperse entre 28 et 43 ans avec une moyenne de 33 ans (Tableau I)

| Classe | Age | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 ans | 0 | 0 % |
| II | 25 à 30 ans | 3 | 20 % |
| III | 30 à 35 ans | 7 | 46 % |
| IV | 35 à 40 ans | 4 | 26 % |
| V | > 40 ans | 1 | 6 % |

- 13 de ces patients avaient une Stérilité primaire soit 86 %

  2 patients avaient une Stérilité secondaire soit 13 %.

  Dans ces 2 cas, l'affection causale (orchite bilatérale une fois d'origine ourlienne, une fois d'origine non déterminée était survenue après la naissance du 1er enfant.

- Pour 8 patients sur une totalité de 15 soit dans 53 % des cas, il s'agissait de séquelles d'orchite ourlienne

  . 5 patients ont eu une orchite bilatérale au cours d'oreillons survenus, pour tous entre 17 et 22 ans.

  . 3 patients ont eu une orchite supposée unilatérale respectivement à 17, 12 et 10 ans.

- Pour 1 patient l'orchite était en rapport avec une lèpre.

  Il s'agissait d'un homme de 31 ans ivoirien.

- Pour 6 patients soit dans 40 % des cas, il s'agissait de séquelles d'orchite d'origine indéterminée

  Orchite bilatérale dans 4 cas
  Orchite unilatérale dans 2 cas.

- Une pathologie associée aux séquelles d'orchite a été retrouvé chez 4 de nos malades.

Ces derniers ont toutefois été conservés dans ce groupe, l'antécédent d'orchite semblant prédominant dans la genèse de la sté stérilité.

. 2 patients avaient un varicocèle

- 1 bilatéral modeste survenant chez un homme ayant un antécédent d'orchite bilatérale d'origine indéterminée.

- 1 unilatéral opéré sans résultat sur la fonction spermatogenétique et récidivant chez un homme ayant un antécédent d'orchite unilatérale d'origine non définie .

. Pour 1 patient (orchite ourlienne unilatérale)

Il s'agissait d'une obésité et d'un diabète chimique.

. Pour le 4e patient (orchite bilatérale d'origine indéterminée) il était noté une hyperuricémie.

- Une diminution du volume testiculaire a très fréquemment été observée :

. Parmi les orchites bilatérales

Dans 9 cas sur 10 soit 90 % des cas, les 2 testicules étaient diminués de taille, le plus souvent très petits surtout dans les séquelles d'orchite ourlienne. Notre lépreux avait également une atrophie testiculaire importante (1/2 Normale).

. Parmi les orchites unilatérales

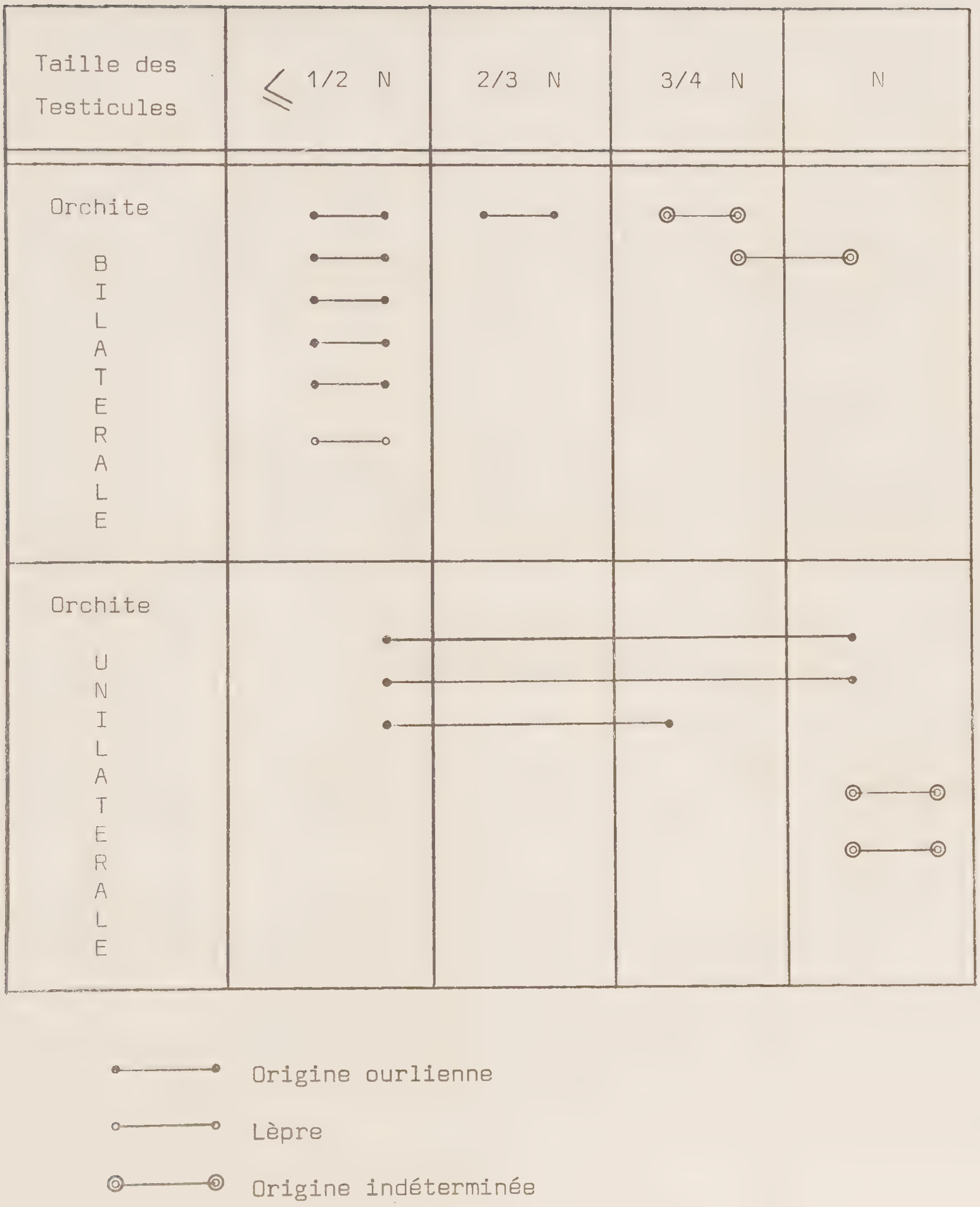
- Ourliennes :

3 fois sur 3 le testicule siège de l'orchite ancienne est réduit à une amande, l'autre testicule est Normal ou 3/4 N.

- D'origine indéterminée

2 fois sur 2 les testicules étaient tous 2 de volume normal.

(voir tableau page suivante)


Taille des Testicules
≤ 1/2 N
2/3 N
3/4 N
N
Orchite BILATERALE
Orchite UNILATERALE
Origine ourlienne
Lèpre
Origine indéterminée

- Le Spermogramme :

. L'oligospermie (Tableaux II et II bis)

- était très sévère puisque

66 % des patients ont < $5.10^6$ $Sz/cm^3$

et 40 % sont Azoospermiques.

- Dans tous les cas d'Azoospermie (6), il s'agissait :

d'orchite bilatérale : 3 orchites ourliennes
1 lèpre
2 orchites d'origine X.

- L'oligospermie ne manquait que dans deux cas :

il s'agissait : d'une orchite ourlienne unilatérale
d'une orchite d'origine X bilatérale

| Classe | X Sz $10^6/cm^3$ | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 8 (dont 6 Azoo) | 53 % (40 % Azoo) |
| II | 1 à 5 | 2 | 13 % |
| III | 5 à 10 | 2 | 13 % |
| IV | 10 à 20 | 1 | 6 % |
| V | ≥ 20 | 2 | 13 % |

. <u>L'Asthénospermie</u>

Si l'on met à part les 6 Azoospermies,

sur les 9 patients restants :

66 % ont une Asthénospermie très sévère avec ⩽ 20 % de spermatozoïdes mobiles à la 1ère heure.

1 patient à une asthénospermie totale :

L'orchite a été chez lui une découverte histologique. Rappelons que ce patient dont après traitement la femme a obtenu une grossesse, a un cousin ayant également une Asthénospermie Totale et dont la cause de la stérilité reste tout à fait obscure (anomalie du flagelle)

. <u>Quant à la Tératospermie</u> :

Nous n'avons pu dégager de profil cytologique particulier.

- <u>Les Gonadotrophines</u> ( <u>Tableaux III et III bis, IV et IV bis, et V)</u>

. <u>Les GUT</u> :

- dosées chez 10 patients

- étaient <u>augmentées dans 60 % des cas</u>

| G U T | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 4 | 40 % |
| ↗ | 6 | 60 % |

. FSH plasmatique:

- dosée chez 6 patients
- était augmentée dans 66,6 % des cas

| F S H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 2 | 33 % |
| ↗ | 2 | 33 % |
| ↗↗ | 2 (1 lèpre, 1 ourlienne) | 33 % |

. LH plasmatique :

- dosée chez 6 patients
- était augmentée dans 60 % des cas

| L H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 2 | 33 % |
| ↗ | 4 | 66 % |
| ↗↗ | 0 | 0 % |

- La Fonction endocrine ( Tableaux VI et VI bis, VII et VII bis et VIII)

. Les 17 cétostéroïdes :

  - dosées chez 11 patients
  - étaient diminués dans 54 % des cas.

| 17 cétos | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 6 | 54 % |
| N | 5 | 45 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

. Aucun patient n'a bénéficié du dosage de la fraction :

Androstérone + Etiocholanolone sous freinage par le Dectancyl.

. Il n'y a eu que 4 dosages de Testostérone :

3 étaient Normaux
1 était diminué

- L'Examen histologique des testicules (Tableaux IX, X, XI)

Sur 15 patients, 7 ont bénéficié d'une biopsie testiculaire.

. 2 biopsies (qui n'ont pu être chiffrées selon notre code) de testicules antérieurement siège d'orchite ourlienne :

  - L'une bilatérale :

    comme le laissait prévoir la taille des testicules réduits à des amandes, il ne restait au niveau des testicules que du tissu fibreux cicatriciel avec une atrophie tubulaire complète.

- L'autre supposée unilatérale :

  En fait le testicule controlatéral est le siège de lésions aussi intenses que celles précédemment décrites.

. 5 biopsies chiffrées

Elles concernent :

- 1 orchite ourlienne bilatérale où les tubes en sclérose complète se juxtaposent aux tubes en régression sertolienne.

- 2 orchites bilatérales de cause indéterminée

  La spermatogenèse y est encore de très bonne qualité puisque $S_1$ et $S_2$ atteignant le stade 8 de notre classification.

- 1 orchite unilatérale d'origine indéterminée

  où il existe une asymétrie des lésions mais le testicule le plus lésé a tout de même une spermatogenèse qui atteint le stade 6.

- 1 lèpre

  ou l'on note au niveau des 2 testicules

  . Sclérose interstitielle
  . hyalinose
  . épaississement de la membrane basale
  . diminution du nombre de cellules germinales
  . atrophie focale des tubes séminifères et

  l'on voit voisiner des tubes en sclérose complète, des tubes en régression sertolienne et quelques rares tubes ou la spermatogenèse aboutit à l'élaboration de spermatozoïdes.

  La glande interstitielle est hyperplasiée des 2 côtés ce qui est la règle dans la lèpre.

Par contre les vaisseaux sont ici normaux alors qu'habituellement dans cette affection, ils apparaissent épaissis : c'est même ce qui caractérise la première phase de la maladie dite phase vasculaire, précédant la phase de prolifération interstitielle (fibrose interstitielle et amas de cellules de Leydig constituant parfois un aspect pseudo-adénomateux voisin de celui observé dans les orchidodystrophies polygonosomiques) elle même suivie de la phase de fibrose complète.

. De ces 7 biopsies, ressort la gravité prédominante de l'atteinte ourlienne.

. Nous avons apprécié les différents caractères histologiques en pourcentages en sachant la valeur bien limitée de ces derniers en raison de la très petite population.

- La hyalinose est retrouvée dans 60 % des cas,
- la sclérose interstitielle est présente dans 40 % des cas
- l'épaississement de la membrane basale dans 60 % des cas
- $S_1$ est < 5 dans 40 % des cas
- $S_2$ esr < 5 dans 20 % des cas
- dans 60 % des cas existe une diminution du nombre de cellules germinales
- la glande interstitielle est :

  hypoplasique dans 20 % des cas
  hyperplasique dans 20 % des cas
  Normale dans 60 % des cas
- les vaisseaux sont épaissis dans 20 % des cas.

Tel est le tableau clinique de nos patients ayant des séquelles d'orchite.

En dépit des différents traitements proposés mais dont à l'évidence aucun n'est spécifique, le pronostic est redoutable puisque sur 15 malades nous n'avons obtenu :

que deux grossesses,

qu'une seule amélioration du spermogramme (il s'agissait d'un patient dont la femme est devenue enceinte).

COMMENTAIRES :

1 - La stérilité est une complication très rare des oreillons :

- Dès 1920, Wesselhoeft établit que les oreillons peuvent entraîner une stérilité chez l'homme mais ne réunit que 2 cas.

- En 1927, Bénard souligne à nouveau la rareté de cette cause dans le cadre des stérilités masculines : l'orchite unilatérale ne peut être pour lui cause de stérilité. (Il n'est pas rare pourtant d'observer des lésions controlatérale au cours des orchites unilatérales.

Faut-il incriminer une atteinte bilatérale infraclinique ou d'autres mécanismes en particulier immunitaires ? (92) ).

Quant à l'orchite bilatérale, elle ne peut avoir d'incidence fâcheuse que si elle esr suivie d'atrophie. Or le pourcentage d'orchite bilatérale chez l'adulte au cours des oreillons est de 2 p. 100 pour cet auteur ( de 5, 4 p. 100 pour S. Candel 1951) (31) et 50 p. 100 seulement des orchites sont suivies d'atrophie (30 p. 100 pour Richards P. Lyon 1966) (146).

Au total pour Bénard, il y aurait une chance sur 100 de stérilité au cours des oreillons survenant après la puberté.

- En fait à l'atrophie testiculaire elle même il faut ajouter les séquelles de l'épididymite accompagnant l'orchite dans 85% des cas (31)

L'épididymite laisserait des séquelles atypiques d'épaississement et de fibrose dans 25 p. 100 des cas.

2 - <u>L'atteinte du testicule est au contraire assez fréquente dans la lèpre</u> :

- puisque dans le groupe de SERRA A. 1937 (223) sur 200 patients elle est présente dans 97 p. 100 des cas (il existe également une atteinte de l'épididyme dans 27 % des cas).

- Quant à Grabstald H. et Swan L.L. 1952 (96) ils relèvent une atrophie testiculaire chez 28 % de leurs patients seulement.

- En fait, il semblerait que l'atrophie testiculaire est beaucoup plus fréquente dans la forme lépromateuse de la maladie que dans la forme tuberculoïde (96).

Pour certains même (33) l'atteinte testiculaire serait exceptionnelle dans la lèpre tuberculoïde mais pratiquement constante après une certaine durée d'évolution chez le lépromateux.

Pour les mêmes auteurs (33) la gynécomastie ne s'observerait que dans la forme lépromateuse de la maladie de Hansen et si tout lépromateux présente une atrophie diffuse des tubes séminifères avec hyalinisation, seuls les gynécomastes ont une hyperplasie Leydigienne.

Notre patient semble échapper à ces règles :

Il allie :

une forme tuberculoïde de l'affection
une atrophie testiculaire
et une absence de gynécomastie
malgré une hyperplasie leydigienne.

Il n'avait pas non plus à l'histologie testiculaire d'oedème interstitiel : ce fait est important à signaler car chez 7 africains atteints de lèpre lépromateuse avec gynécomastie, Carayon et coll 1971 (33) ont mis en évidence sur ces biopsies de testicule un oedème important acellulaire, écartant les tubes

séminifères évoquant une stase lymphatique ; et les lymphographies spermatiques ont mis en évidence dans tous les cas un blocage qui constitue peut être un facteur supplémentaire de dysfonctionnement testiculaire.

3 - L'atteinte de la fonction endocrine du testicule dans les suites de ces orchites est variable :

- Dans la lèpre, le chiffre de Testostérone plasmatique serait habituellement diminué (112)

Notre patient cependant avait une testostérone plasmatique normale. Toutefois son taux de 17 céto était franchement diminué (7,5 mg/24h.) comme cela est habituellement noté (33)

- Dans les séquelles d'orchite ourlienne, il est d'usage de trouver une testostérone plasmatique normale (Coppage W.S. 1965) (48).

Pourtant notre seul chiffre de Testostérone plasmatique abaissée appartient à une azoospermie par séquelles d'orchite ourlienne et de plus sur les 5 patients antérieurement atteints d'orchite ourlienne et chez lesquels a été fait le dosage des 17 céto, 2 ont un chiffre nettement abaissé.

Tels sont quelques problèmes soulevés par nos 15 cas de stérilité par orchite d'origine infectieuse dont le pronostic est très mauvais.

Nous rattacherons à ce groupe, 1 patient de 28 ans, ayant une stérilité primaire, une oligospermie confinant à l'azoospermie et une atrophie testiculaire secondaire à une torsion testiculaire bilatérale survenue dans l'enfance.

Là encore le pronostic est redoutable car les lésions histologiques sont irréversibles.

## MALADIE DE KLINEFELTER ET AUTRES ANOMALIES CARYOTYPIQUES

L'enquête cytogénétique est une investigation essentielle au cours de la stérilité masculine, surtout lorsqu'existe une azoospermie.

4,9 % de nos malades stériles avaient une anomalie gonosomique responsable de l'insuffisance testiculaire.

Nous présentons conjointement :

- le syndrome de Klinefelter
- et d'autres anomalies caryotypiques

soulignant au fur et à mesure certains points communs dont le plus apparent est le pronostic désastreux.

| KLINEFELTER | AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES |
|---|---|
| **1 - Fréquence** | |
| 8 patients | 5 patients |
| soit 3 % de la totalité des stérilités<br>3,5 % des stérilités secrétoires | soit 1,9 % de la totalité des stérilités<br>2,1 % de stérilités sécrétoires |
| **2 - Age - Tableau I** | |
| S'échelonne entre 26 ans et 35 ans avec une moyenne de 28 ans.<br>La stérilité a été pour ces 8 patients la circonstance de découverte de la maladie de Klinefelter ! | S'échelonne entre 24 et 32 ans avec une moyenne de 28 ans. |

**KLINEFELTER** — **AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES**

### 3 - Associations pathologiques

**KLINEFELTER**

présentes chez 2 patients

- l'un avait des testicules oscillants
- l'autre avait une obésité.

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES**

Aucun malade ne présentait d'association pathologique pouvant interférer dans la génèse de la stérilité.

### 4 - Antécédents pathologiques familiaux

**KLINEFELTER**

Chez un patient, il y avait des antécédents familiaux de diabète. Ceci est intéressant à noter étant donné la fréquence habituelle du diabète familial chez les klinefelteriens, présent dans 19 % des cas environ chez la mère. (SCHAISON et GILBERT-DREYFUS) 1971 (92)

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES**

Chez un patient existait une hypofécondité familiale. Ce patient a :

- un oncle du côté paternel stérile et qui a la même anomalie gonosomique que lui
- un frère hypofécond ayant la même anomalie gonosomique également.

### 5 - Examen génital

**KLINEFELTER**

Testicules toujours ↓↓

- 1 fois testicules 2/3 Normale
- ailleurs testicules de la taille d'une amande
- verge et scrotum ↓ dans un cas
- impuissance : 1 cas

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES**

- testicules
  - 2 fois : 3/4 Normale
  - 3 fois : testicules très petits et mous

Caractères sexuels secondaires normaux dans 100 % des cas.
Sexualité normale.

### 6 - Seins

**KLINEFELTER**

- gynécomastie : 2 cas

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES**

Pas de gynécomastie.

| KLINEFELTER | AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES |
|---|---|

7 - Le spermogramme - Tableaux II et II bis

KLINEFELTER : L'azoospermie a été notée dans 100 % des cas

AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES : L'azoospermie a également été notée dans tous les cas.

8 - Le caryotype

KLINEFELTER :

- 1 seule mosaique

  46 X Y

  47 X X Y

  48 X X X Y

- dans les 7 autres cas

  47 X X Y

AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES :

- 1 patient 45 X ; 46 X Y ; 47 X Y Y
- 1 patient 45 X ; 46 XYr ; 47 XYr,$Yr^-$

  Y en anneau probable résultant de la perte des 2 extrémités du chromosome suivi du recollement des extrémités rompues.
- 2 patients: délétion du bras long de l'Y

  = 46 $XYq^-$

  longueur moyenne de l'Y 10,2 et Y/F 0,5

  Cet Y a l'aspect d'un "Y minute"

  = 46 $XYq^-$

  longueur moyenne de l'Y 13,1 et Y/F 0,5

  Ce patient avait une image anormale au niveau de l'éminence hypothénar de la main droite lors de l'étude des dermatoglyphes.

  (longueur normale de l'Y pour Turpin et Lejeune : 15,70 ± 0,34)
- 1 patient 46 X inv. ($Yp + q^-$)

  Le chromosome Y a un aspect métacentrique dû à une inversion péricentrique

| KLINEFELTER | AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES |
|---|---|
| | Longueur moyenne 18<br>Y/F 0,88<br>Indice centrométrique 0,48 |

9 - Les gonadotrophines - Tableaux III et III bis
IV et IV bis et V

GUT

| KLINEFELTER | AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES |
|---|---|
| - dosées 4 fois<br>- augmentation dans tous les cas | - dosées 4 fois<br>- augmentation dans 50 % des cas<br>Normales dans 25 % des cas<br>diminuées dans 25 % des cas.<br><br>Cette diminution des GUT est observée chez le patient ayant une inversion péricentrique de l'Y, lequel ne présente aucun signe clinique d'hypogonadisme en dehors d'une diminution du volume testiculaire et a des 17 céto normaux. Toutefois le dosage des GUT n'a été effectué qu'une fois et il n'a pas été fait de dosage de FSH et LH plasmatiques ! |

. FSH plasmatique

| KLINEFELTER | AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES |
|---|---|
| - dosée une fois<br>- était ↑↑ | - dosée 3 fois<br>- était ↑↑ 2 fois<br>N 1 fois |

. LH plasmatique

| KLINEFELTER | AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES |
|---|---|
| - dosée une fois<br>- était ↑↑ | - dosée 3 fois<br>- était ↑↑ 2 fois<br>N 1 fois |

KLINEFELTER — AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES :** A noter que le patient qui a FSH normale a LH ↑↑, que celui qui a LH normale a FSH ↑↑.

10 - La fonction endocrine - Tableaux VI et VI bis VII et VII bis et VIII

. 17 cétos

**KLINEFELTER :**

- dosés 4 fois
  ils étaient normaux 2 fois
  diminués 1 fois
  augmentés 1 fois

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES :**

- dosés 3 fois
  ils étaient normaux 2 fois
  diminués 1 fois

. Il n'y a eu aucun dosage de la fraction Androstérone + Etiocholanolone.

. Testostérone plasmatique

**KLINEFELTER :**

- Elle n'a pas été dosée

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES :**

- dosée 1 fois
  elle était ↓.

11 - L'examen histologique des testicules :

Tableaux IX, X, XI.

**KLINEFELTER :**

Aucune biopsie.

**AUTRES ANOMALIES GONOSOMIQUES :**

- 4 biopsies
  . Aplasie germinale dans 3 cas
  Dans un seul cas présence de rares Spermatogonies et Spermatocytes
  . Glande interstitielle
  Hyperplasie dans 2 cas.

# D'APRES D. MILLET ET COLL. (1972) (172)

| CAS | SPERMOGRAMME | GUT | FSH | LH | Biopsies testiculaires | Anomalie chromosomique |
|---|---|---|---|---|---|---|
| H .... | Azoospermie | < 40 | | | Aplasie germinale | 46, X Y $q^-$ |
| S .... | Azoospermie | + 50 | 22 | 21,3 | - Aplasie germinale<br>- Hyperplasie de la glande interstitielle | 46, X Y $q^-$ |
| M. W.. | Azoospermie | - 3 | | | Aplasie germinale | 46, X inv.<br>(Yp + $q^-$) |
| C .... | Azoospermie | | 10 | 37,5 | | 45, X/ 46, X Y r/<br>47, X Y r, Y r |
| D .... | Azoospermie | + 40 | 6,7 | 31,8 | - Rares spermatogonies<br>- Rares spermatocytes<br>- Hyperplasie de la glande interstitielle | 45, X/ 46, X Y /<br>47, Y Y Y |

GUT = Valeures Normales entre 5 US et 25 US

FSH = " " 4,14 $\pm$ 2,67 mUI, 2° IRP HMG/ml

LH = " " 13,13 $\pm$ 9,11 mUI, 2° IRP HMG/ml

FSH et LH plasmatiques dosées par méthode Radio immunologique par P. Franchimont.

COMMENTAIRES :

Au sein de notre population de 262 hommes stériles, la fréquence des anomalies chromosomiques est proche de celle retrouvée par d'autres auteurs.

Ferguson Smith et coll. 1957 (77) ont rapporté un taux de 1 à 3 p. 100 de chromatine sexuelle positive dans une consultation spécialisée de stérilité.

Le syndrome de Klinefelter est diagnostiqué chez 3 % de nos stérilités.

D. Millet et A. Netter 1972 (172) joignant leur série (d'où sont tirés nos patients) à celle de Chandley (37), de Mac Ilree et coll (151), estime la fréquence des anomalies du caryotype chez les hommes stériles ne possèdant pas de corpuscule de Barr à 5 p. 100 environ.

L'azoospermie, bien que nos l'ayions observé dans 100 % de nos cas, n'est pas le lot obligatoire de ces stérilités en rapport avec une anomalie caryotypique.

- L'azoospermie (secondaire à une aplasie germinale par scléro-hyalinose des tubes séminifères) fait certes partie de la description princeps de la maladie de Klinefelter. On peut regretter toutefois que nos Klinefelteriens n'aient pas eu de biopsie testiculaire car il semble en fait d'après des travaux récents qu'on puisse voir assez souvent des tubes non hylinisés de taille raisonnable, le plus souvent certes, en régression sertolienne mais parfois une spermatogénèse peut y être présente.

E. Steinberger en 1965 (233) sur 6 syndromes de Klinfelter rapporte 2 cas où existait à la biopsie testiculaire de petites zones de spermatogénèse et il ne s'agissait apparemment pas de mosaique.

De semblables constatations étaient faites plus tard par :

J. GOMEZ ACEBO 1968 (94) dont le patient avait $14.10^6$ $sz/cm^3$ de sperme

SKAKKEBAEK W.E. 1969 (225)

Puis en 1971 G.L. FOSS and F.J. LEWIS (80) rapportent 3 cas de Klinefelter où des spermatozoïdes mobiles furent mis en évidence dans plusieurs éjaculats. Chez aucun d'entre eux il n'avait été possible de mettre en évidence de mosaïque malgré l'enquête cytogénétique approfondie (culture de leucocytes et de fibroblastes provenant de la peau et du testicule).

En 1972 B. KJESSLER (125) sur 31 Klinefelteriens en observe 3 qui ne sont qu'oligospermes bien qu'exempts de tout soupçon de mosaïcisme. Faut-il "supposer qu'une sélection préméïotique contre le X surnuméraire opère dans les spermatogonies " (125) ou est-ce simplement la conséquence d'un mosaïcisme non détecté dans les cellules germinales ?

L'azoospermie n'est pas non plus un fait obligatoire dans les autres anomalies chromosomiques retrouvées chez des patients stériles.

L'inversion péricentrique de l'Y n'est pas associée de façon habituelle à une infertilité (60). Et d'ailleurs notre patient porteur de cette anomalie a un frère ayant la même anomalie caryotypique et une oligospermie.

La mosaïque gonosomique 45 X/46 XY/47 XYY est compatible avec une production normale de gamètes puisque le patient de Kjessler (125) avait plus de 40 $10^6$ $spermatozoïdes/cm^3$ et le nôtre s'il était azoosperme avait tout de même à la biopsie testiculaire quelques spermatogonies et quelques spermatocytes.

Il nous a semblé intéressant de reproduire page suivante le tableau de B. Kjessler 1972 (125) rapportant la concentration spermatique moyenne de 84 mâles partenaires de couples stériles et présentan une aberration chromosomique.

**B. KJESSLER** - Aberrations chromosomiques et concentration spermatique moyenne chez 84 mâles partenaires de couples stériles.

| *Type d'aberration chromosomique* | *Distribution des patients avec aberrations chromosomiques dans les différentes classes de concentration moyenne du sperme en millions par millilitre de l'éjaculat séminal.* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 1-10 | 11-20 | 21-10 | 41 | Total |
| 47,XXY ................ | 28 | 3 | | | | | 31 |
| 47/47-XY/XXY .......... | 9 | 6 | 1 | | | | 16 |
| 45/46/47-XO/XY/XXY ... | 1 | | | | | 2 | 3 |
| 45/46/47-XO/XY/XYY ... | | | | | | 1 | 1 |
| 45/46-XO-XY .......... | 1 | | 1 | | 3 | 4 | 9 |
| 46,XYq⁺ .............. | | | | 1 | | | 1 |
| 46,XYq⁻ .............. | | 1 | 2 | | 1 | 2 | 6 |
| 45,t(DqDq) ........... | | | 5 | 1 | 1 | | 7 |
| 45,t(DqGq) ........... | | | | 1 | | | 1 |
| 46,t(Dq⁻ ; 18p⁺)...... | | 1 | | | | | 1 |
| 46,t(2q⁺ ; Cq⁻)....... | | | | 1 | | | 1 |
| 46,Dq⁻ / ?t/ ......... | | | | | | 1 | 1 |
| 47,XY, mar⁺ss ........ | | | 1 | | | | 1 |
| 47,XY, mar⁺ .......... | 1 | | | 1 | | | 2 |
| 46,XY, mar (17s)/ .... | | | 1 | | 1 | | 2 |
| 46,XY/46,XY,Er ...... | | | 1 | | | | 1 |
| Somme ........... | 40 | 11 | 12 | 5 | 6 | 10 | 84 |

A côté de l'insuffisance spermatogénétique secondaire à l'aberration chromosomique, il semble exister, dans certains cas du moins, des anomalies de la glande interstitielle.

Ce problème a été ardemment débatu pour le syndrome de Klinefelter.

Klinfelter 1942 (128) décrit une apparente hyperplasie de la glande interstitielle, laquelle est secondairement affirmée par certains (78), niée par d'autres (10).

La microscopie électronique si elle ne permet pas d'affirmer la réalité de l'hyperplasie, confirme les lésions du tissu interstitiel et leur dualité :

- plages adénomateuses faites d'un tissu leydigien bien différencié prenant par endroits un aspect syncitial.

- nappes diffuses faite d'un tissu hétérogène où s'associent des cellules de Leydig plus ou moins différéenciées des fibroblastes et des plages cytoplasmiques pseudosyncitiales.

Pour ces auteurs RUBIN 1971 (202) l'atteinte du tissu Leydigien commencerait chez le foetus lors de la différenciation et de l'entrée en activité des cellules de Leydig et l'altération chromosomique elle-même aurait un rôle essentiel dans sa genèse.

De ces altérations histologiques résulte une habituelle insuffisance testiculaire endocrine chez le Klinefelterien, mais le testicule peut encore être stimulé par une gonadotrophine exogène (J. SEBAOUN 1965) (221).

De cette double insuffisance testiculaire primitive, spermatogénétique et leydigienne, il découle que les gonadotrophines sont habituellement augmentées comme c'est la cas de tous nos patients.

L'augmentation de FSH plasmatique a été rapportée par de nombreux auteurs (82 - 206).

Pour Franchimont P. 1968 (82) LH est variable au cours du Klinefelter, de normale à très augmentée, fonction de l'activité androgènique des cellules de Leydig. Pour Bryan HUDSON 1970 (112), LH est habituellement augmentée.

Nous n'avons pas trouvé de travaux concernant la modification du tissu leydigien dans les anomalies gonosomiques non Klinefelteriennes mais nous remarquons que 2 de nos patients ont une hyperplasie de la glande interstitielle et que la testostérone plasmatique dosée chez l'un d'eux est diminuée.

## DYSPLASIE GERMINALE

C'est dans ce chapitre que nous avons classé nos 3 cas de syndrome de del Castillo, Trabucco et de la Balze dit encore syndrome des cellules de Sertoli isolées, décrit pour la 1ère fois en 1947 (35).

Il s'agit d'une stérilité par azoospermie, qui est définitive :

- avec des testicules de volume médiocre,
- avec histologiquement des tubes dépourvus d'épithélium germinal et peuplés seulement de cellules de Sertoli.
- il n'y a pas de sclérose ni de hyalinisation
- les GUT sont habituellement normales (91) comme c'est le cas de nos 3 patients.

Mais
- . FSH plasmatique est très augmentée ($>\bar{m}$ + 2 SD) chez 2 de nos malades où elle a été dosée,
- . contrastant avec cette augmentation franche de FSH, LH est dans un cas normale, dans un cas légèrement augmentée.

Ces constatations concernant les gonadotrophines plasmatiques dans le syndrome de del Castillo ont déjà été faites par de Kretser 1972 (133).

Dans les 2 cas où ils ont été réalisés, les dosages de 17 cétos et d'androstérone + étiocholanolone sous freinage par le Dectancyl étaient normaux.

Pour de Kretser il existerait parfois une insuffisance leydigienne : dans 50 % des cas en effet est notée une diminution de la testostérone. Aucun de nos patients hélas n'a bénéficié de ce dosage.

Aucun de nos patients n'a eu non plus de caryotype.

| NOM | AGE | Taille des testicules | Spermogramme | GUT U.S | FSH | LH | 17 céto mg/24h | A + E sous Dectancyl mg/24 h | Testostérone plasmatique | Biopsie testiculaire |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| GEOR... | 31 | N | 0 | + 5/-25 | 23,2 | 4 | | | | Régression Sertolienne |
| MAND... | 28 | N/ 3/4 N | 0 | + 3/-50 | 29,5 | 5,9 | 20 | 5,75 | | Régression Sertolienne |
| BAUD | 29 | N/ 3/4 N | 0 | + 5/-25 | | | 10 | 6,5 | | Régression Sertolienne |

Normes pour LH = 2,37 (1 SD = 1,54) ⟶ Nouvelles valeurs de LH(après modification de la méthode initialement utilisée) pour les dosages ici énoncés.

mUI/ml

FSH = 4,14 (1 SD = 2,69)

## STERILITES SECRETOIRES D'ORIGINE NERVEUSE

Ces stérilités témoignent de la dépendance de la spermatogénèse vis à vis du système nerveux central.

Nous envisagerons successivement :

- les stérilités secrétoires d'origine psychique
- les stérilités secrétoires au cours de certaines maladies neurologiques organiques.

## STERILITES SECRETOIRES D'ORIGINE PSYCHIQUE

Cette cause est essentielle à retrouver car, soulignons le d'emblée, le pronostic de ces stérilités est excellent.

Dans notre série, le meilleur pourcentage de grossesse a été obtenu parmi ces patients.

- 10 de nos patients se classaient dans ce chapitre
  . soit 3,8 % de la totalité des stérilités
  et 4,4% des stérilités secrétoires

- L'âge se dispersait entre 25 et 44 ans avec une moyenne de 33 ans (Tableau I)

- Parmi les 10 patients :
  . 7 soit 70 % avaient une stérilité primaire
  . 3 soit 30 % avaient une stérilité secondaire

| Classe | Age | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 ans | 0 | 0 % |
| II | 25 à 30 ans | 2 | 20 % |
| III | 30 à 35 ans | 4 | 40 % |
| IV | 35 à 40 ans | 2 | 20 % |
| V | $\geqslant$ 40 ans | 2 | 20 % |

= l'un avait 40 ans, son premier enfant était né 2 ans auparavant

= le second avait 35 ans, son premier enfant était né lorsqu'il avait 26 ans

= le troisième avait 32 ans et son épouse avait déjà fait une fausse couche spontanée.

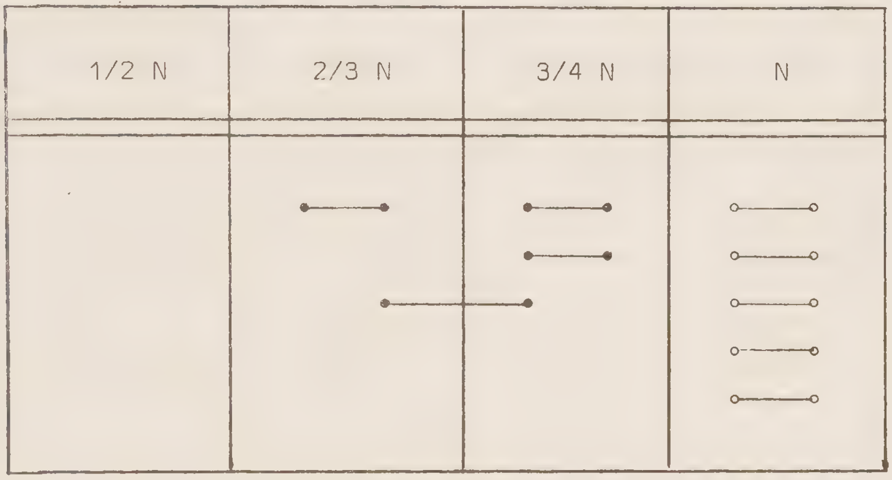
- Il s'agissait chez tous nos malades d'un syndrome dépressif et anxieux

L'un était en psychanalyse.

Pour 3 de nos malades existait peut être un facteur toxique associé dans la génèse de la stérilité

- excès de drogues psychotropes et antidépressives chez l'un
- prise itérative d'antipaludéens chez 2 autres dont l'un a parfaitement guéri.

- Dans 45 % des cas (soit 4 patients sur 9 dont la taille testiculaire a été appréciée), les 2 testicules étaient diminués de volume mais jamais inférieurs à 2/3 de la normale.




- Le Spermogramme

- L'oligospermie (Tableaux II et II bis)

est présente dans 80 % des cas

sévère dans 20 % des cas. (< $5.10^6 sz/cm^3$

| Classe | x sz $10^6/cm^3$ | Nombre de cas | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 1 azoospermique | 10 % |
| II | 1 à 5 | 1 | 10 % |
| III | 5 à 10 | 2 | 20 % |
| IV | 10 à 20 | 4 | 40 % |
| V | ≥ 20 | 2 | 20 % |

- L'asthénospermie

appréciée chez 9 patients, était présente dans 66% des cas,

sévère ( < 40 % F. mobile) dans 33 % des cas.

| Classe | % sz mobiles à 1 heure | Nombre de cas | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 40 | 3 | 33 % |
| II | 40 à 60 | 3 | 33 % |
| III | ≥ 60 | 3 | 33 % |

Un patient a une asthénospermie isolée (5 % sz mobiles) pour un chiffre de $80.10^6$ $Sz/cm^3$.

- La tératospermie

appréciée chez 7 patients était présente dans 85 % des cas,
sévère ( < 50 % sz normaux) dans 28 % des cas.

- 1 patient avait une tératospermie isolée (15 % sz normaux), sans oligo ni asthénospermie mais nous ne connaissons pas le type de la tératospermie.

- 1 patient a un profil cytologique de syndrome de stress testiculaire avec 30 % de têtes effilées et 10 % de restes cytoplasmiques.

| Classe | % sz normaux | Nombre de cas | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 25 % | 1 | 14 % |
| II | 25 à 50 % | 1 | 14 % |
| III | 50 à 75 % | 4 | 57 % |
| IV | ≥ 75 % | 1 | 14 % |

- Les gonadotrophines (Tableaux III et III bis, IV et IV bis V)

  . Les GUT n'ont été dosées que chez un seul patient, elles étaient normales.

  . FSH et LH plasmatiques n'ont été dosées que chez un seul patient, elles étaient normales.

- La fonction endocrine (Tableaux VI et VI bis)

  Seuls les 17 cétostéroïdes ont été appréciés et encore chez 3 patients seulement. Ils étaient normaux dans tous les cas.

- L'examen histologique du testicule

Une seule biopsie a pu être effectuée qui n'a pas été chiffrée. Elle concerne un homme dont la femme fut ultérieurement enceinte 4 fois.

Il était noté :

- beaucoup de tubes hyalinisés !

- et dans les autres tubes, un arrêt de la spermatogénèse au stade de spermatide et de rares spermatozoïdes.

STERILITES SECRETOIRES D'ORIGINE NERVEUSE (NON PSYCHIQUE)

Elles sont beaucoup plus rares et de pronostic beaucoup plus sombre que les stérilités observées au cours de troubles neuro-psychiâtriques.

Deux de nos patients appartiennent à ce groupe :

- l'un a une dystrophie myotonique de Steinert (affection où les lésions dégénératives du testicule constituent un signe cardinal du tableau clinique)

- l'autre un syndrome de Shy Dragger.

= Le patient qui a la maladie de Steinert a 48 ans :

. une stérilité primaire
. une oligospermie marquée 3,7 $10^6$ sz/$cm^3$
. des GUT normales ( + à 5 US (Tableau III)
- à 25 US)

ce qui est le cas le plus fréquent :

Drucker 1963 (66) (65)
Decourt 1966 (58)

Toutefois il est des cas ou les GUT peuvent être augmentées ou abaissées.

- un taux de FSH plasmatique très augmenté (Tableaux IV et V)
de LH plasmatique très augmenté

(ce qui constitue une discordance avec le taux des GUT qui est normal)

L'élévation du taux moyen de FSH et LH plasmatique a récemment été mise en évidence chez 33 patients atteints de maladie de Steinert (Harper, P. 1972) (104).

- Les 17 cétostéroïdes étaient franchement abaissés (3,2 mg/24 h) ce qui est là encore le cas le plus fréquent (Decourt) (58).

- La testostérone plasmatique est elle même diminuée (Harper) (104).

le plus souvent mais notre patient n'a pas bénéficié de ce dosage.

- L'étude histologique des testicules a montré un aspect typique de l'affection qui a déjà été décrit par nombre d'auteurs (Decourt) (58).

Les altérations tubulaires étaient inégales avec des tubes hyalinisés jouxtant des tubes à la lumière persistante où la spermatogénèse existait avec une maturation atteignant le stade de spermatozoïdes.

La glande de Leydig était hypoplasique mais on sait qu'elle peut être normale voire hyperplasique - (Ledwith 1961) (140).

= Le patient qui a le syndrome de Shy Dragger

- a 40 ans :
  - une stérilité I
  - une impuissance
  - une hypotrophie testiculaire
  - des GUT normales - FSH augmentée - LH normale
  - des 17 cétos abaissés
  - mais une testostérone normale
  - et une altération histologique importante avec des tubes en sclérose,

d'autres où la spermatogénèse ne dépasse par le stade 5.

La glande de Leydig est normale.

( voir tableau page suivante)

| | NOM | Age Années | Stade I ou II | Spermogramme x Sz $10^6/cm^3$ | GUT US/24h. | FSH mUI/ml | LH mUI/ml | 17 céto mg/24h | A + E mg/24 | Testostérone ng/100ml | Biopsie Testiculaire |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Steinert | DEG... | 48 | I | 3,7 | +5 -25 | 12,4 | 33,6 | 3,2 | | | ++++.0.N.6.8.2.N.N.+ Vx parfois épaissis |
| Shy Dragger | SEL... | 40 | I | 0 | +3 -25 | 8 | 22,75 | 8 | | 900 | +. 0.+.5.5.-.↘.N.N. |

COMMENTAIRES :

Le problème de la dépendance de la spermatogénèse vis à vis du système nerveux central a été pressenti depuis 25 ans.

Dès 1948, Zondek (256) note que l'amélioration du spermogramme chez certains hommes hypoféconds oligoasthénospermiques est parfois obtenue par simple utilisation d'un placebo mettant en évidence l'importance des facteurs psychologiques dans le déroulement harmonieux de la spermatogénèse.

4 ans plus tard en 1952, Stieve (238) examinant les testicules de condamnés de droit commun (ou soit disant tels !) trouve dans tous les cas un arrêt et une désorganisation de la spermatogénèse.

En 1953, Madame Hélène Michel Wolfromm (253) rapporte l'histoire extraordinaire d'un homme dont le spermogramme est habituellement normal mais qui devient azoospermique dès qu'on projette de faire à son épouse (seule désireuse d'un enfant) une insémination artificielle.

Puis viennent (1956 - 1963) (228) (229) (230) les expériences passionnantes de stéréotaxie de SOULAIRAC sur le rat au terme desquelles il apparaît que chez l'animal la structure du testicule est directement sous la dépendance de certains centres nerveux sans même passer obligatoirement par l'hypophyse.

Il semble que "des lésions de formations nerveuses supérieures très éloignées de l'hypophyse et sans retentissement direct sur sa structure soient capables de provoquer des perturbations importantes de la fonction testiculaire ... Les troubles observés portent tantôt sur la spermatogénèse, tantôt sur le tissu interstitiel et dans certains cas provoquent des perturbations globales de la gonade".

En plus de la région mamillaire qui semble avoir un rôle fondamental, 2 autres niveaux sont particulièrement importants : Le ni-

veau néocortical situé dans les régions frontales antérieures ; des niveaux sous corticaux représentant en réalité des structures nerveuses archaïques rhinencéphaliques.

En 1970, Cockett (44) montre chez le singe que l'immobilisation forcée est capable de provoquer des lésions testiculaires.

L'ensemble de ces observations tant en médecine humaine qu'en expérimentation animale plaide en faveur d'un crontrôle nerveux de la spermatogénèse.

Malgré tout, en matière de stérilité d'origine neuropsychique, la pathogénie exacte reste obscure et l'on explique peu de choses en faisant un parallèlisme avec l'aménorrhée psychogène chez la femme.

Quoiqu'il en soit, il importe comme le souligne Z. Palti 1969 (189) de dépister et de traiter tôt les stérilités d'origine psychique car "on ne sait ce que peut réaliser comme lésions un stress prolongé".

Quant à la dystrophie myotonique de Steinert il se pourrait qu'un mécanisme nerveux central (altération des centres neurovégétatifs du diencéphale) soit responsable des lésions testiculaires, tandis que les fonctions hypophysaires peuvent être considérées comme normales dans les cas les plus fréquents (Decourt) (58).

Toutefois, les lésions anatomiques décrites par différents auteurs sont controversées et n'autorisent à aucune conclusion ferme (246).

Dans le syndrome de Shy Dragger (224), l'atteinte testiculaire n'a pas encore été rapportée à notre connaissance.

Mais il est tout à fait plausible que cette affection dégénérative autonome parfois familiale atteignant les noyaux gris et les formations pigmentées du tronc cérébral ainsi que certaines formations centrales du système nerveux autonome (Noyau dorsal du vague, tractus intermédio-latéralis) (143) soit responsable de lésions testiculaires.

## STERILITES SECRETOIRES D'ORIGINE METABOLIQUE

Les stérilités sécrétoires d'origine métabolique représentent 4 % de la totalité de nos stérilités.

La pathogènie en reste très obscure et l'on est tenté :

- soit de ne voir en ces facteurs métaboliques que des facteurs favorisant d'une hypofécondité antérieure et de cause inconnue,
- soit de voir dans l'insuffisance testiculaire une des conséquences de l'évolution générale à long terme d'ume maladie métabolique quelle qu'elle soit mais non de lésions spécifiques de cette dernière.

Malgré l'obscurité des faits, dans un certain nombre de cas, le traitement du diabète latent ou patent, de l'insuffisance rénale chronique ... etc... va entraîner une restauration de la fertilité affirmant la responsabilité de ces maladies métaboliques dans la génèse de l'hypofécondité.

Parmi nos patients 72 % ont eu un bon résultat thérapeutique (grossesse ou amélioration du spermogramme sans grossesse). C'est dire la nécessité devant toutte stérilité demeurant inexpliquée de rechercher systématiquement ces facteurs métaboliques.

Nous avons groupé dans ce chapitre 11 de nos patients

soit 4 % de la totalité des stérilités

4,8 % des stérilités secrétoires

L'âge précisé seulement chez 8 patients s'échelonnait entre 22 et 47 ans avec une moyenne de 32 ans (Tableau I)

| Classe | Age | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 | 1 | 12,5 % |
| II | 25 à 30 | 4 | 50 % |
| III | 30 à 35 | 0 | 0 % |
| IV | 35 à 40 | 0 | 0 % |
| V | > 40 | 3 | 37,5 % |

10 patients soit 90,9 % avaient une stérilité primaire

1 patient soit 9 % avait une stérilité secondaire.

Il s'agissait d'un malade de 41 ans, dont l'épouse a déjà eu 2 fausses couches spontanées, l'une à 2 mois et demi et l'autre à 4 mois, et qui a un diabète chimique.

La cause

- La plus fréquente est de loin la diabète qui concerne dans notre série 7 patients soit 63,6 %

. l'un a un diabète juvénile grave insulinodépendant.
. les 6 autres ont un diabète chimique (glycémie à jeun normale - hyperglycémie provoquée de type diabétique) associé à une goutte sévère dans 1 cas : il s'agit d'un homme de 47 ans dont le premier accès de goutte remonte à l'âge de 37 ans et qui est traité par Colchicine et Indocid.

- Les autres causes métaboliques comptent 4 patients soit 36,3 %.

Nous avons classé dans ce groupe

- 1 obésité
- 1 insuffisance rénale chronique
- 1 pancréatite chronique
- 1 recto-colite hémorragique

<u>La taille des testicules</u> mesurés chez 8 patients était <u>diminués dans 50 % des cas</u>.

| $\leqslant$ 1/2 N | 2/3 N | 3/4 N | N |
|---|---|---|---|
| ●—● | ●—● | ●—● | ○—○ |
| | | ●—● | ○—○ |
| | | | ○—○ |
| | | | ○—○ |

Le patient qui a les testicules les plus petits (1/2 N) est celui qui a diabète et goutte traitée.

<u>Le spermogramme</u>

- <u>L'oligospermie</u> (<u>Tableaux II et II bis</u>)

<u>est présente dans 100 % des cas</u>

sévère ( $< 5.10^6$ sz/cm$^3$) dans 54,5 % des cas avec 1 cas d'azoospermie.

( voir tableau page suivante)

| Classe | x sz $10^6/cm^3$ | Nombre de patients | en % | Cause |
|---|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 3<br>(1 azoosperme) | 27,2 % | Diabète : 1<br>RCH : 1<br>Diabète + goutte : 1<br>(azoosperme) |
| II | 1 à 5 | 3 | 27,2 % | Diabète : 3 |
| III | 5 à 10 | 4 | 36,3 % | Diabète : 1<br>Obèsité : 1<br>I. Rénale : 1<br>Pancréatite chronique : 1 |
| IV | 10 à 20 | 1 | 9 % | Diabète : 1 |
| V | $\geqslant$ 20 | 0 | 0 % | |

- L'asthénospermie :

. appréciée chez 9 patients

. est présente dans 88,8 % des cas

. sévère (< 40 % sz mobiles à 1 heure) dans plus de la moitié des cas

( voir tableau page suivante )

| Classe | % sz mobiles à 1 heure | Nombre de cas | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 40 | 5 | 55,5 % |
| II | 40 à 60 | 3 | 33,3 % |
| III | > 60 | 1 | 11,1 % |

- La Tératospermie :

. évaluée chez 7 patients seulement

. était présente dans tous les cas.

| Classe | % sz normaux | Nombre de patients |
|---|---|---|
| I | 0 à 25 % | 1 |
| II | 25 à 50 % | 3 |
| III | 50 à 75 % | 1 |
| IV | > 75 % | 0 |

Nous n'avons pas trouvé de profil cytologique particulier

A noter toutefois :

- 20 % de têtes effilées chez le patient ayant une insuffisance rénale chronique.

- une exfoliation très importante de cellules immatures (45 %) associée à 15 % de spermatozoïdes macrocéphales chez un patient diabétique et dont la femme est devenue enceinte.

-. Les gonadotrophines (Tableaux III bis - IV et IV bis - V)

. Les GUT :

. dosées ches 8 patients

. étaient normales dans 3/4 des cas.

| G U T | Nombre de patient | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 1 : insuffisance rénale | 12,5 % |
| N | 6 { diabète : 5<br>RCH : 1 | 75 % |
| ↗ | 1 : diabète + goutte | 12,5 % |

. FSH et LH plasmatiques n'ont été évaluées que 3 fois

. étaient normales dans 2 cas

. ↗ dans 1 cas (diabète + goutte)

- La Fonction endocrine : (Tableaux VI et VI bis - VII et VII bis VIII)

. Les 17 cétostéroïdes :

. dosées chez 7 patients

. étaient abaissés dans 57 % des cas.

| 17 céto | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 4 { Diabète : 2<br>I. rénale : 1<br>Recto. CH. : 1 | 57,1 % |
| N | 3 { Diabète : 2<br>Diabète + goutte : 1 | 42,8 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

- Aucun patient n'a bénéficié du dosage d'androstérone + étiocholanolone

- La testostérone plasmatique dosée seulement chez 2 diabétiques était normale danc un cas, abaissée dans l'autre.

- <u>L'examen histologique des testicules</u> (Tableaux IX, X, XI)

Dans ce groupe, seuls 2 patients ont été biopsiés : il s'agissait de 2 diabétiques et les biopsies sont très proches.

On trouve en effet dans les 2 cas :

. une hyalinose +
. une absence de sclérose interstitielle
. un épaississement de la membrane basale
. $S_1$ et $S_2$ = 5
. une diminution du nombre des cellules germinales
. des vaisseaux normaux.

Quant à la glande interstitielle, elle est :

. normale dans un cas
. diminuée dans l'autre cas.

COMMENTAIRES :

Si l'impuissance survient avec une fréquence beaucoup plus grande chez les diabètiques que dans une population témoin et être le signe révélateur du diabète.

Par contre peu de choses ont été écrites dans la littérature sur l'association diabète - stérilité masculine et sur l'influence des troubles du métabolisme hydrocarboné sur la capacité de reproduction de l'homme.

Goldman J.A. et al (1970) (93), n'ont pas trouvé de différence significative dans la tolérance au glucose (test de tolérance standard et test de tolérance sous Prednisone) entre une population d'hommes (15) stériles azoospermes ou sévèrement oligospermes et un groupe d'hommes (15) normospermiques et non obèses.

Pour ce qui est du rôle de la goutte, la lumière commence à se faire en faveur du rôle toxique des drogues utilisées dans cette affection et en particulier de la Colchicine, et non de la responsabilité de la maladie métabolique elle même.

Il a été en effet récemment rapporté 1972 (169) un cas d'azoospermie dûe à la Colchicine et réversible à l'arrêt de cette dernière chez un homme de 36 ans. Cette réversibilité n'est peut être et probablement pas constante.

Dans la génèse de la stérilité de notre patient de 47 ans, goutteux depuis 10 ans et maintenant azoospermique avec atrophie testiculaire, augmentation des GUT et de FSH et LH plasmatiques, on peut évoquer une action toxique et irréversible des drogues reçues.

L'observation, enfin, de notre insuffisant rénal est très remarquable.

Les insuffisants rénaux chroniques sont à l'habituel hypoféconds et le restent généralement sous hémodyalyse chronique.

Les testicules de patients mourant en cours de dialyse chronique sont dans tous les cas le siège d'un arrêt et/ou d'anomalies de la spermatogénèse (Sokol et al 1967) (227).

Toutefois dans une population de 25 hommes sous hémodyalyse, ELSTEIN 1969 (72) a constaté la survenue de 3 grossesses (les spermogrammes oscillant entre 5 et $13.10^6$ sz/$cm^3$) et estime qu'une restauration complète de la fonction de reproduction peut survenir si l'insuffisance rénale chronique est traitée avec succès par transplantation rénale.

Notre patient illustra pleinement cette espérance de même que le couple de HUME et al (1966) (113) qui obtint une grossesse alors que mari et femme étaient tous deux traités par thérapeutique immunosuppressive après transplantation rénale.

## STERILITES SECRETOIRES DUES AUX RAYONS X ET AUX TOXIQUES

Nous avons groupé ces 2 étiologies tout en sachant que les lésions déterminées par les rayons X sont toujours sévères et en règle irréversibles alors que la nocivité des substances toxiques est d'importance variable.

Il nous paraît également important de souligner que la toxicité testiculaire de nombreuses drogues n'a pas encore été étudiée et qu'il faut s'attendre dans ce domaine à bien des découvertes dans les années à venir.

Les stérilités dûes aux rayons X et aux toxiques représentent dans notre série :

- 2,6% des stérilités secrétoires
- 2,2% de la totalité des stérilités

Dans notre petite série de 6 patients, seuls 2 alcooliques ont pu être améliorés :

- 1 grossesse
- 1 amélioration discrète du spermogramme

### 1 - Nombre de patients :

Parmi nos 6 patients :

- 3 stérilités dûes aux rayons X
  - . 1 fois = Rx thérapie sacrée pour Eczéma du pied
  - . 1 fois = Rx thérapie pour Hodgkin stade III
  - . 1 fois = Rx thérapie sans protection de la tête d'un fémur siège d'un ostéochondrome.

- 3 stérilités d'origine toxique essentiellement alcoolique

- Mais à noter l'association

  . chez un des patients de l'alcool
  d'une radiothérapie sacrée et
  d'antipaludéens.

  . chez un autre de l'alcool
  de l'exposition à la chaleur (chauffeur de chauffage central)
  et d'antipaludéens.

2 - L'âge (Tableau I)

- des patients séchelonne entre 32 et 46 ans avec une moyenne de 35 ans.

3 - Stérilité I et stérilité II

Chez 5 patients il s'agissait d'une stérilité primaire

Chez le 6ème d'une stérilité secondaire.

C'était un homme de 40 ans ayant subi une radiothérapie pour eczéma du pied en 1957 et dont l'épouse avait été 2 fois enceinte mais la 1ère grossesse avait abouti à une F.C.S. de 2 mois ; la seconde à un accouchement prématuré d'un enfant mal formé.

3 bis - La taille des testicules

| 1/2 N | 2/3 N | 3/4 N | N |
|---|---|---|---|
| | | ○——○<br>●——●<br>●- - -● | ○— - -○<br>○- - - -○ |

○——○ Alcool ●——● Rx

Il faut noter une certaine dissociation entre la taille des testicules qui est assez bonne et l'oligospermie qui est très sévère.

L.. effet :

- Le spermogramme (Tableaux II et II bis)

. L'Oligospermie

était toujours présente et sévère dans la majorité des cas.

| Classe | x sz $10^6/cm^3$ | Nombre de patients | Cause |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 5 dont 3 azoospermes | Alcool : 1 + 1* Rx : 1 + 2* |
| II | 1 à 5 | 0 | |
| III | 5 à 10 | 1 | alcool |
| IV | 10 à 20 | 0 | |
| V | > 20 | 0 | |

*Azoospermie

. L'asthénospermie :

n'était appréciable que chez le patient alcoolique ayant $7{,}4.10^6$ sz/$cm^3$.

Elle était sévère puisqu'il n'y avait que 6 % de sz mobiles à 1 heure.

- Les gonadotrophines ( Tableaux III et III bis, IV et IV bis, V)

  . Les GUT ont
  ont été appréciées 5 fois

| G U T | Nombre de patients | Cause |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | |
| N | 3 | Alcool : 2<br>Rx : 1 |
| ↗ | 2 | Alcool : 1<br>Rx : 1 |

. FSH plasmatique

  . dosée chez deux patients, était normale chez un alcoolique, ↗↗chez un patient anciennement irradié.

. LH plasmatique

  . dosée chez ces deux patients était normale chez l'alcoolique

  . ↗ chez l'irradié.

- La fonction endocrine (Tableaux VI et VI bis, VII et VII bis VIII)

  . Les 17 cétostéroïdes ont été dosés chez 4 patients

  (voire tableau page suivante )

  . Androstérone + étiocholanolone (sous Dectancyl)

  fut dosée une fois chez un alcoolique. Cette fraction A + E était diminuée allant de pair avec une diminution très notable des 17 cétos (5,5 mg/24 h.)

| 17 cétos | Nombre de patients | Cause |
|---|---|---|
| ↘ | 3 | Alcool : 2<br>Rx : 1 |
| N | 1 | Alcool |
| ↗ | 0 | |

. Au contraire la testostérone plasmatique s'est avérée normale chez un autre homme alcoolique dont les 17 cétos étaient également diminués.

- L'examen histologique des testicules a été effectué chez 4 patients :

. 2 avaient des antécédents de radiothérapie

- chez l'un existait une regression sertolienne
  une discrète fibrose
  une glande interstitielle normale

- chez l'autre une sclérose tubulaire

. 2 alcooliques

- tous deux avaient un arrêt de maturation au stade de spermatocyte,
- un seul a eu une biopsie chiffrée 00 N 44 - N N N

## HYPOGONADISME - HYPOGONADOTROPE

Les premiers cas d'hypogonadismes hypogonadotrophiques purs (il est d'usage d'exclure de ce cadre les impubérismes associés à d'autres carences hypophysaires, ou secondaires à une tumeur de l'hypophyse ou de la région suprasellaire) ont été rapportés par :

FRASER et coll 1941 (86)
puis HELLER et NELSON 1948 (105)
et J. DECOURT 1952 (59 bis)

Ce dernier a défini 5 critères nécessaires à ce diagnostic d'eunuchoidisme hypogonadotrophique :

" - une taille égale ou supérieure à la taille moyenne des sujets normaux chez des patients ayant dépassé l'âge de 18 ans .

- une morphologie vraiment eunuchoïde

- une insuffisance sexuelle manifeste avec azoospermie, le défaut de développement des organes génitaux, du système pileux et du larynx ayant été noté à 18 ans ou à un âge plus avancé, avant la mise en oeuvre de tout traitement hormonal.

- un taux nul ou très faible de GUT

- une réponse des testicules à l'administration de gonadotrophines.

Nous avons classé dans ce chapitre 9 patients venus consulter pour stérilité soit :

- 3,4 % de la totalité des stérilités
- 3,9 % des stérilités secrétoires.

L'insuffisance hypophysaire portant électivement sur le secteur gonadotrope constitue donc une cause rare de stérilité.

En fait parmi ces 9 patients, un n'a qu'une puberté tardive.

De plus nous avons ajouté à cette série,3 patients qui avaient un tableau d'eunuchoïdisme hypoganodatrophique mais qui n'étaient pas venus consulter pour stérilité.

Etude clinique :

1 - L'âge (Tableau I)

- de nos malades s'échelonnait entre 20 et 41 ans avec une moyenne de 28 ans,
- 11 patients sur 12 ont entre 20 et 31 ans
  1 seul a plus de 31 ans, soit 41 ans.

2 - Les antécédents familiaux

- nous n'avons trouvé aucun cas d'hypogonadisme hypogonadotrope familial, ce qui est de toute façon extrêmement rare dans la littérature.
- au contraire dans les pubertés tardives, le facteur familial est très souvent retrouvé mais notre seul patient présentant ce tableau n'avait aucun antécédent familial.

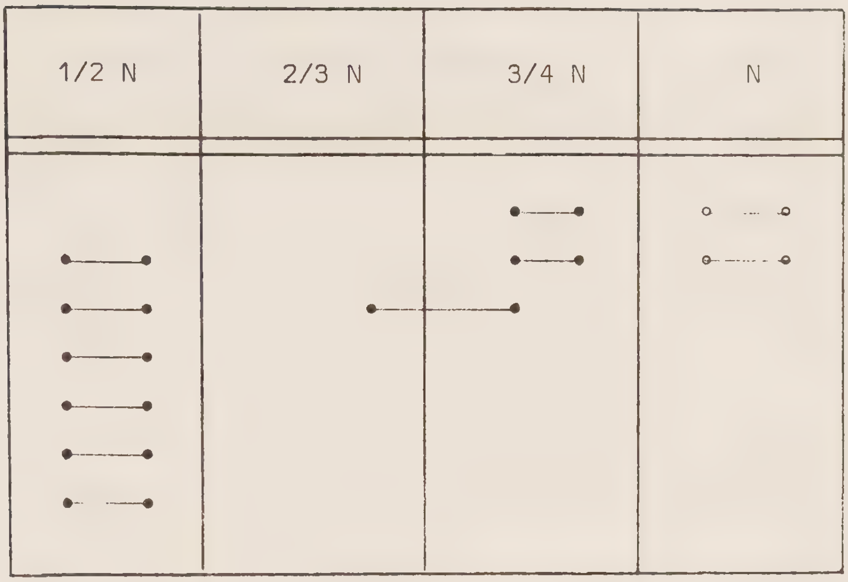
3 - La taille

Chaque fois qu'elle a été précisée était supérieure ou égale à 1 m 75.

4 - Le volume des testicules

- était diminuée dans 90 % des cas.

(voir tableau page suivante)




- un seul de nos patients avait un antécédent de cryptorchidie unilatérale traitée médicalement. La prostate était atrophique dans tous les cas.

Quant à l'aspect des organes génitaux externes, à la pilosité, et à la voix, ils avaient été souvent modifiés par un traitement hormonal antérieur expliquant la variabilité d'un sujet à un autre.

Une gynécomastie :

existait chez 2 de nos patients (dont un syndrome de Kallman) préalablement à tout traitement ce qui est rare en règle.

- L'azoospermie (Tableaux II et II bis)

  - est la règle dans tous les cas,

  - le seul patient échappant à cette règle est l'homme au retard pubertaire qui avait une oligoasthénospermie sévère $5.10^{6}$ $sz/cm^{3}$

avec 5 % de formes mobiles à la 1ère heure

10 % seulement de formes normales

- L'examen histologique testiculaire ( Tableaux IX, X,XI)

3 hommes ayant un hypogonadisme hypogonadotrope ont eu une biopsie testiculaire :

- 2 avaient un aspect compatible avec l'image habituellement rencontrée dans ce cas : à savoir l'aspect d'un testicule avant la puberté et ce de façon uniforme:

Tubes séminifères restés tassés à parois épaissies contenant des cellules précurseurs du syncitium sertolien, parfois des spermatogonies. On peut noter également quelques mitoses. Le tissu interstitiel est réduit et on n'y trouve pas de cellules de Leydig.

Le 3ème avait également une absence de cellules de Leydig, un épaississement de la paroi tubulaire mais la spermatogénèse atteignait le stade de spermatide.

Toute différence était l'histologie de la puberté tardive où à côté de tubes en sclérose complète, se trouvaient des tubes où s'élaborait une spermatogénèse complète et la glande interstitielle était normale.

- Les gonadotrophines (Tableaux III, III bis, IV, IV bis et V)

. GUT :

. Sur 11 patients ayant bénéficié de ce dosage :

7 ont < 10 US

2 ont entre + 3 et - 25 US

On peut regretter que pour les 2 autres patients qui ont des GUT < 40 US, le chiffre le plus bas n'ait pas été précisé.

. FSH plasmatique :

- a été dosée chez 10 patients
- elle a constamment été trouvée basse
- mais seulement dans 50 % des cas $<(\overline{m} - 1 \text{ SD})$

. LH plasmatique :

- a été dosée chez 8 patients

- elle est diminuée chez 3 patients
  normale chez 3 patients
  augmentée chez 2 patients.

Un test au clomiphène :

a été effectué chez 3 de nos patients dont un avait un syndrome olfactogénital.

Nous n'avons pas observé d'ascension très significative de FSH et de LH. A noter toutefois que le malade au syndrome de Kallman a un chiffre de FSH ascensionné au 44ème jour de son traitement par le Clomid mais c'est un chiffre isolé dont, partant, la valeur est discutable.

Ce même patient a bénéficié d'un test au LHRF (injection intraveineuse de 100 µg de LHRF au temps 0, dosage de FSH et LH au temps 0, 30', 60' et toutes les heures jusqu'à la 5ème heure), pendant lequel a été constaté une élévation de LH et FSH plasmatique, maxima 30 minutes après l'injection de LHRF : Ces constatations s'accordent avec les faits anatomiques rendant vraisemblable l'origine hypothalamique de l'insuffisance gonadotrope dans le syndrome de Kallman mais vont à l'encontre des résultats de JOB et CAULORBE 1972 (118 bis).

Trois autres hypogonadismes hypogonadotropes ont subi ce test :

LH ascensionne dans 3 cas (avec une valeur maxima à 30' ou 1 heure)

FSH ascensionne (modérément) dans un seul cas.

Sur le schéma ci-joint les variations de FSH et LH sont exprimées en pourcentage en raison d'une nouvelle variations des valeurs de base de référence !

La discussion concernant ces résultats ne sera pas envisagée ici, car ces résultats nous sont parvenus tout récemment alors que le travail de cette thèse était pratiquement terminé. Elle fera l'objet d'une publication ultérieure.

- La fonction endocrine du testicule (Tableaux VII, VII bis, VI, VI bis et VIII).

    . 17 cétostéroïdes :

    - dosés chez 10 patients
    - Normaux dans 50 % des cas
    - abaissés dans 50 % des cas.

    . Androstérone + Etiocholanolone sous Dectancyl :

    4 patients seulement ont bénéficié de ce dosage qui dans 100 % des cas était effondré. ( < 1mg/24 h) indiquant une insuffisance testiculaire leydigienne majeure.

    . La testostérone plasmatique

    - dosée chez 2 patients
    - était $\searrow\searrow$ dans 1 cas ( <100 ng/100 ml)
      normale dans l'autre cas.

- Les fonctions thyroïdiennes et surrénaliennes

S'avérèrent normales chaque fois qu'elles furent explorées. Seuls les 17 OH de l'homme à la puberté tardive étaient légèrement inférieurs à la normale.

- La radio de selle turcique était également normale.

Normale aussi l'enquête génétique dont ont bénéficié 7 patients

- 5 ont eu un caryotype qui était normal
- 2 autres n'ont eu qu'un test de Barr qui était négatif.

Associations morbides :

Un de nos patients ayant un syndrome olfactogénital avait un grand-père anosmique du côté maternel ce qui n'étonne pas car comme l'écrit J.L. de Gennes 1970 (1) "il semble encore trop tôt pour con-

clure mais il semble que la transmission se fasse par un gène dominant porté par l'X avec pénétrance incomplète, ce qui expliquerait que dans certaines familles l'on trouve des hommes anosmiques ayant un développement sexuel normal et des femmes ansosmiques ayant une fonction gonadotrope normale."

Un patient avait eu une réanimation néonatale.

(voir schémas pages 153, 154, 155, 156 et tableau page 159)

COMMENTAIRES :

• 2 sur nos 12 patients avaient une gynécomastie alors qu'apparemment ils n'avaient reçu aucun traitement antérieur.

Pourtant la gynécomastie semble un fait très rare dans les hypogonadisme hypogonadotropes non traités et Decourt J. 1971 (59) n'en note qu'un seul cas sur 30 patients.

• Un patient avait un antécédent de cryptorchidie et nous avons déjà évoqué le problème d'un éventuel défaut foetal de la commande hypothalamo-hypophysaire dans la genèse de quelques rares cryptorchidies.

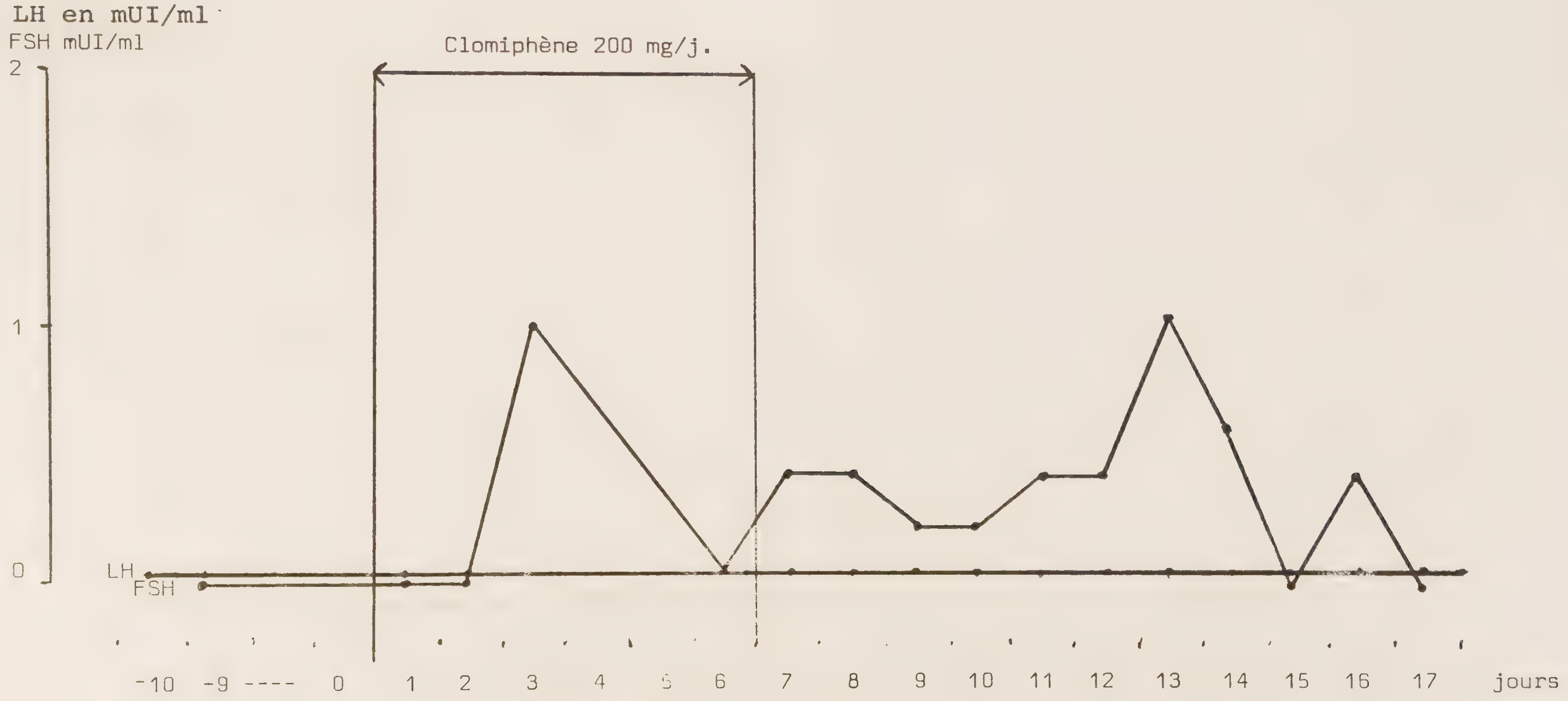
• Tous nos patients avaient une FSH basse, on peut remarquer la dissociation entre cette valeur basse de FSH et des taux très variables de LH plasmatique qui est parfois même augmentée.

Les dosages séparés de FSH et LH plasmatiques sont essentiels pour détecter " les eunuques fertiles" décrits par Mac Cullag et coll en 1953 (et dont nous n'avons observé aucun cas) chez lesquels existent :

- une spermatogénèse pouvant aller jusqu'à la formation de spermatozoïdes tandis que la glande de Leydig est pratiquement inexistante.

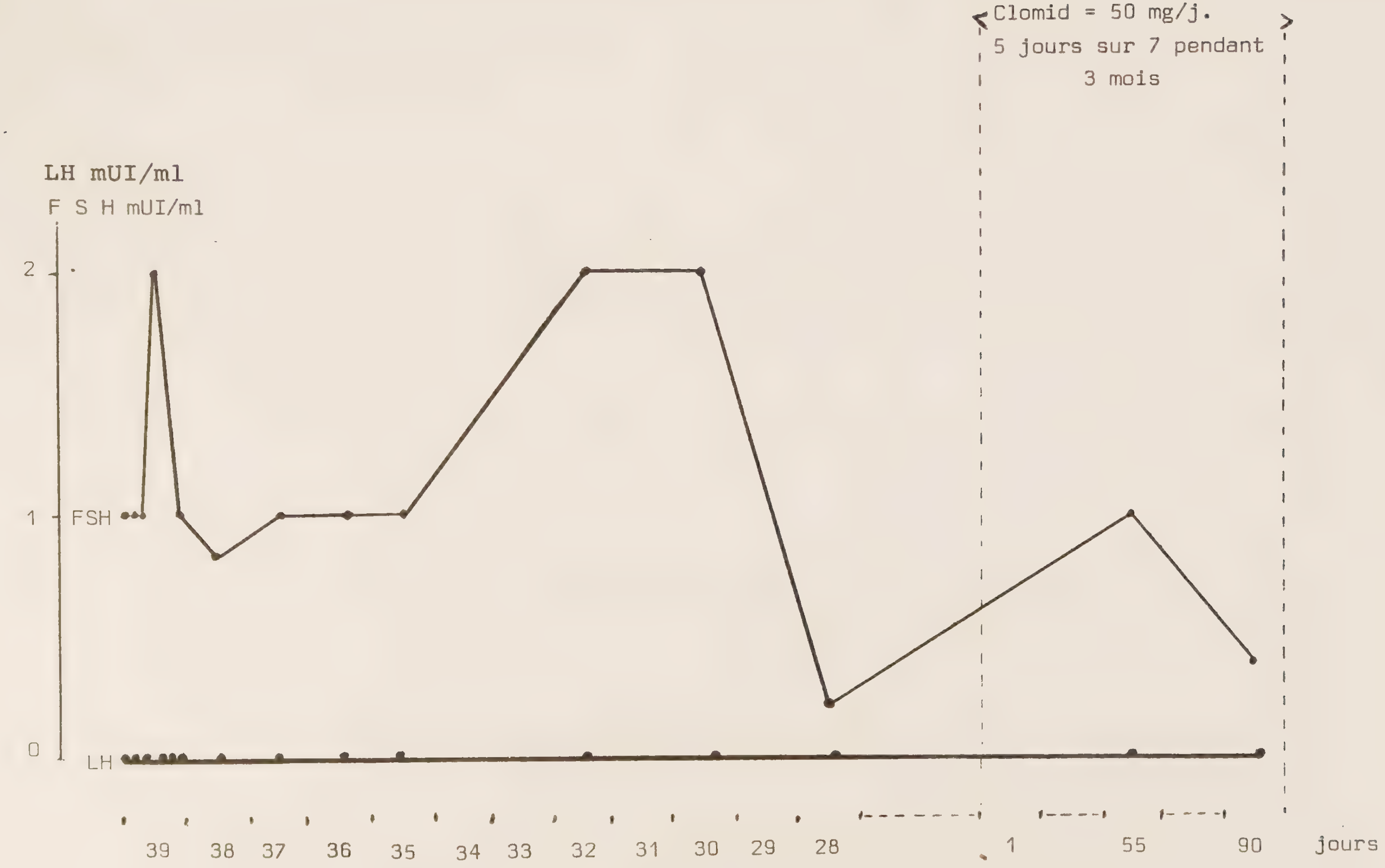
## <u>TEST AU CLOMIPHENE</u> - <u>HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE</u>

VAL ... - Les valeurs de LH ne correspondent pas à celle du tableau car le test au clomid est fait à distance des premiers dosages de base et entre temps les normes ont changé pour LH.

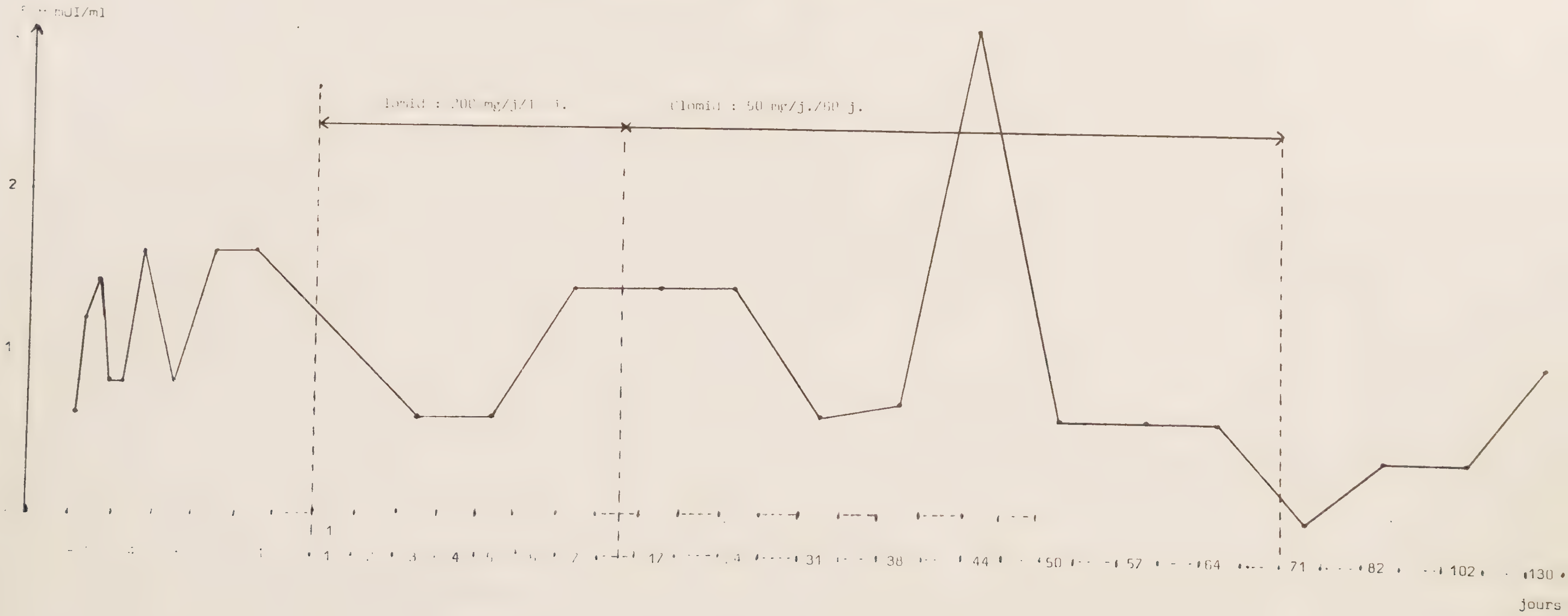


## TEST AU CLOMIPHENE - HYPOGONADISME HYPOGONADOTROPE

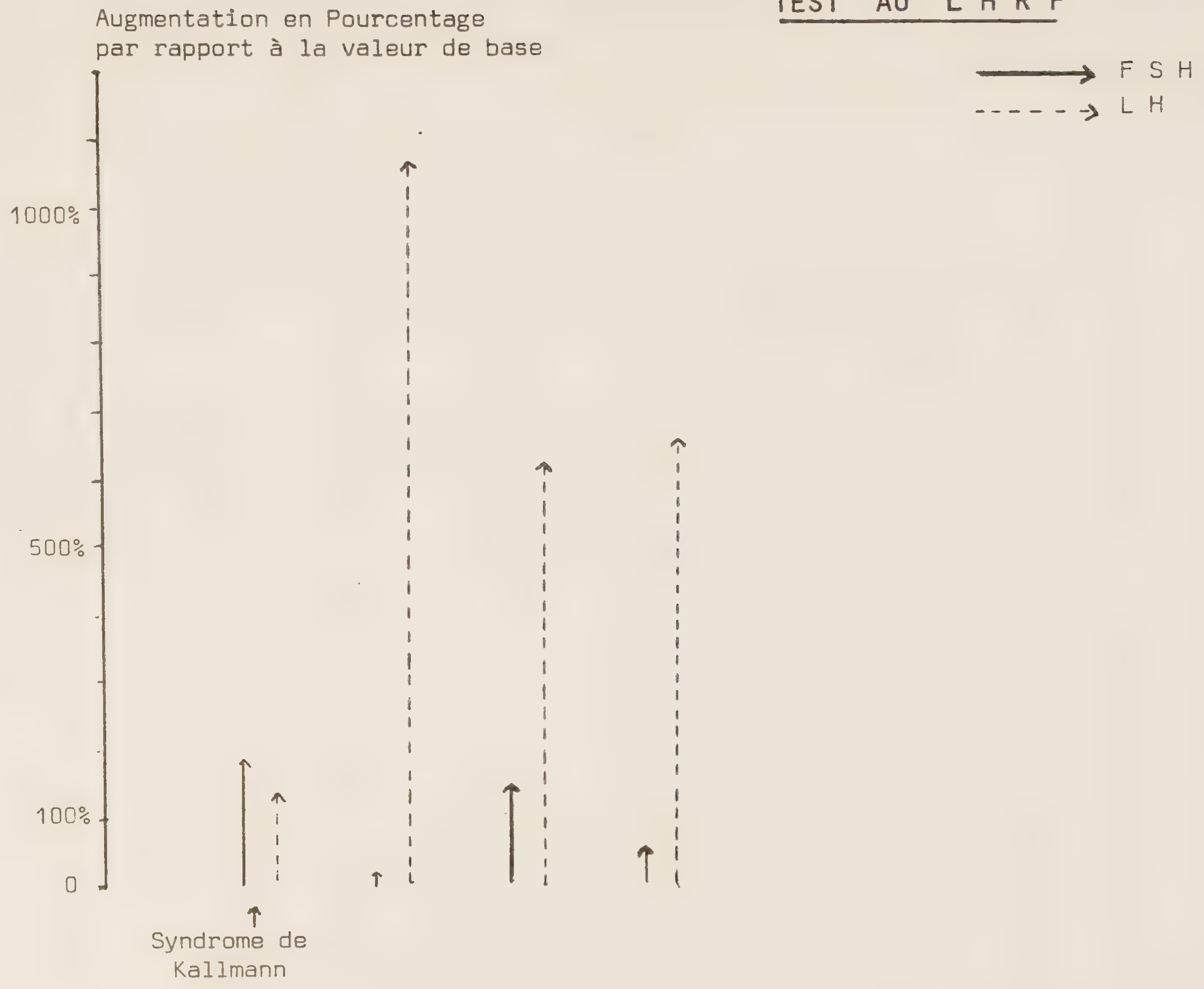
KREU ... - Les valeurs de LH ne correspondent pas à celle du tableau car le test au clomid est fait à distance des premiers dosages de base et entre temps les normes ont changé pour LH.



TEST AU CLOMIPHENE - SYNDROME DE KALLMAN



## TEST AU L H R F


Augmentation en Pourcentage
par rapport à la valeur de base
F S H
L H
1000%
500%
100%
0
Syndrome de
Kallmann

- Une FSH ↘ (3 cas sur 5 malades de Mac Cullagh)
ou normale (2 cas sur 5

Il semblerait qu'il y ait chez ces patients une insuffisance élective en LH.

L'absence de réponse au clomiphène que nous avons observé chez 3 de nos malades :

- est connue de longue date dans le syndrome de Morsier:

. BARDIN C.W. 1969 (7 cas - hommes) (120)
. SCHROFFNER W.G. 1970 (1 cas) (210)
. de GENNES J.L. 1970 (7 cas : 5 hommes, 2 femmes) (90)
. NANKIN H.R. 1970 (20 cas) (180)
. NETTER A. 1971 (1 cas - femme) (181)
. HAMILTON C.R. 1971 (101)

- Il a été également reconnu qu'il y a habituellement une absence de réponse au clomid dans les autres eunuchoïdismes hypogonadotropes :

. ANDERSON D.C. 1970 (17)
. HAMILTON C.R. 1971 (101)
. SANTEN R.S. 1971 (205) et ce même après des traitements de 3 à 4 semaines.

- Au contraire dans les retards pubertaires 1 y aurait une augmentation de FSH et LH sous clomiphène (HAMILTON C.R. 1971 - 101).

• Le déficit en hormones gonadotropes est, chez ces patients eunuchoïdes, électif comme le montre l'intégrité des fonctions thyréotrope, corticotrope, et somatique (J. Decourt 1971 - 59 ).

• Quant à l'enquête génétique, si elle est le plus souvent normale comme c'est la cas pour nos patients et pour ceux de Decourt J. (59) (test de Barr négatif chez 30 patients, caryotype normal chez les 5 de ces 30 patients où il a été éffectué ;)

Il faut noter que des anomalies du caryotype ont été signalées dans le syndrome de Kallman :

- dans une observation de de Morsier (176) existait une translocation du chromosome 16 et un Y volumineux.

- dans deux observations de de GENNES (90) étaient notés

  . dans une, un gros chromosome Y et un chromosome de type $PH_1$ retrouvé dans 2 cellules et une seule fois.

  . dans la seconde une translocation d'un 21-22 sur un 13-15).

(voir tableau page 159)

## HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES

| N O M | COC ... | VAN... | COUET... | DEL ... | GROS ... | GUI ... | MAL ... | VAL ... | ROC ... | KREU ... | PIGEO ... | ROL ... |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AGE | 26 | 29 | 27 | 26 | 30 | 30 | 41 | 31 | 26 | 20 | 23 | 30 |
| . Antécédents familiaux | Grand père maternel anosmique | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| . Antécédents personnels<br>. Circonstances de la naissance<br>. Traitements antérieurs | N | N | HCG + Androgènes | . Hernie inguinale D. étranglée opérée a 2 ans<br>. N<br>. 14 ans : 1 m 40<br>14 → 15 ans : Stérandryl<br>18 ans : 1 m 46<br>19 à 23 ans : Androtardyl | N | . Trt Hormonal X de 16 à 18 ans | . Réanimation à la naissance | . Ectopie testiculaire D traitée médicalement de 17 ans à 20 ans | . Traumatisme crânien à 24 ans<br>. N | . N | . N | . N<br>. 19 ans : Traitement androgénique<br>. 23 ans : HCG + Thyroïde |
| Testicules<br>Prostate | 3/4 N | <1/2 N | N | < 1/2 N<br>atrophique | < 1/2 N<br>atrophique | 3/4 N | 1/2 N | . TD = 0<br>TG < 1/2<br>atrophique | | 3/4 , 2/3<br>atrophique | | < 1/2 N |
| [illegible] | 1 m 86<br>A grandi jusqu'à 24 ans | | | 1 m 75<br>A grandi de 19 à 23 ans, morphologie gynoïde | | 1 m 90 | | | | eunuchoïde | morphologie gynoïde | |
| Sexualité | Erections +<br>Ejaculations (-) | | | Erections (<br>Ejaculations (difficiles | | Erections +<br>Ejaculations + | | | | | | |
| Pilosité | $P_3$<br>A 1/2<br>$B_0$ | | | $P_2$<br>$A_1$<br>$B_1$ | | $P_3$<br>$A_3$<br>$B_3$ | | $P_2$<br>$A_2$<br>$B_1$ | $P_1$ - 2<br>$B_1$ | $P_2$<br>$A_1$<br>$B_{1/2}$ | $P_1$<br>$A_1$<br>$B_1$ | $P_2$<br>$A_0$<br>$B_0$ |
| Gynécomastie | + | | | + | | | | | | + depuis l'âge de 18 ans | | |
| Particularités | ANOSMIE | ANOSMIE | | | | Puberté tardive | | | | | Q.I. très ↘ | |
| Spermogramme x Sz $10^6/cm^3$ | | 0 | | 0 | | $5.10^6$ Sz/cm$^3$<br>5% Sz mobiles<br>10% Sz normaux | 0 | 0 | 0 | | | |
| GUT (US)<br>FSH (mUI/ml) | 1,1 | < 3<br>1,5 | < 3<br>0 | < 3<br>0,3 | < 3<br>2,1 | + 5 - 10 | < 40<br>[illegible] | + 3 - 25<br>[illegible] | < 40 | < 3<br>[illegible] | + 3 - 25<br>[illegible] | < 6 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 céto mg 24h. | 10,5 (sous HCG) | 8,2 | 15 (sous HCG) | 12,4 | 5,7 | 16 | 11 | 6,5 | 10 | 4,8 | 6,3 | [illegible] |
| A + E sous Δ x M | | 0,5 | - - | | 0,4 | | 1 | 0,3 | | | | |
| Testostérone plasmatique ng p. 100 ml. | | | | | | | 550 | | | | | 72 |
| Histologie Testiculaire | | | | | | - qq. tubes en sclérose complète<br>- qq. tubes spermatogénèse complète<br>- Glande Interstitielle Nle | ++. 0 . N à ++<br>5. 5. - .<br>↘ . - . N . | | Blocage spermatocyte I | | | . ++ . 0 . +++<br>. 3 . 3 .<br>↘ . - . N |
| Caryotype<br>Test de Barr | (-) | | (-) | 46 XY | | | | 46 XY<br>(-) | | 46 XY<br>(-) | 46 XY | 46 XY |
| Rx Crâne | N | | N | N | | | | N | | | N | N |
| Ex. ophtalmologique | | | | N | | | | N | | | N | |
| Fixation thyroïdienne I*<br>P. B. I. µg % | 14 % - 24 %<br>7,3 | | | 6,2 | | | | 6,2 | | | | N |
| 17 OH | | 5,6 | | 5,9 | | 2,8 | | 5 | | 5,2 | 5,75 | 4,9 → (Méto) 8,7 |
| S T H ng/ml | | | | | | | | | | 0,9 ↓← 9 hypoglycémie insulinique | | |

Ces 3 patients n'étaient pas venus consultés pour stérilité.

## STERILITE ET AUTOIMMUNISATION

Très curieusement, nous n'avons pas observé dans notre série de 262 patients de stérilité, par/ou avec autoimmunisation mais nos recherches en ce sens, n'ont pas, il faut le dire, été très poussées.

Il nous a semblé, toutefois, indispensable dans cette revue des causes de stérilité secrétoire de faire un bref rappel à ce sujet.

- c'est en 1899 que METCHNIKOFF (169 bis) réalise l'observation princeps en immunisant un cobaye avec son propre sperme.

- le sperme renfermerait d'une part des antigènes du plasma séminal élaborés par les glandes annexes et se fixant secondairement sur les spermatozoïdes, d'autre part des antigènes propres aux cellules germinales. La réaction autoimmunitaire dirigée contre les premiers ne pourrait entraîner qu'une agglutination et une immobilisation des spermatozoïdes tandis que celle dirigée contre les seconds pourrait provoquer une destruction de l'épithélium germinal d'où azoospermie ou oligospermie (Mancini 1970) (164 bis).

- En 1969, VOISIN et TOULLET (250 bis) constatent que la coexistence de 2 types d'hypersensibilité : retardée et à médication sérique, est, essentielle à l'apparition d'orchite aspermatogénètique autoimmune ; l'hypersensibilité de type cellulaire pourrait préparer l'action ou le passage des anticorps immunotoxiques.

- <u>La mise en évidence d'anticorps sériques a recours essentiellement à 3 procédés</u> (Le LORIER 1970) (141 bis)

. Réaction d'immunofluorescence indirecte de Coons
. Réaction d'hémagglutination passive
. Test de cytotoxicité.

L'association chez un même sujet de 3 réactions positives permet d'affirmer sans ambiguité possible la réalité du phénomène d'autoimmunisation.

Une seule réaction positive requiert plus de prudence dans l'affirmation des résultats.

- L'hypersensibilité retardée peut être objectivée par des tests de transformation blastiques des lymphocytes du patient mis en présence d'antigènes spermatiques.

La cause de l'autoimmunisation reste obscure : on a pu dire qu'elle était le fait d'une stimulation de l'appareil immunitaire par des antigènes anormaux ou anormalement véhiculés au contact du système lymphoïde. Les cellules spermatiques sont en effet à l'état normal isolées de la circulation dans le tractus génital. Toutes les lésions du testicule et des voies génitales (traumatiques, infectieuses) permettraient une extravasation des spermatozoïdes.

En fait de telles lésions sont loin d'être constamment retrouvées dans les stérilités d'origine en apparence autoimmune.

La signification de ces phénomènes autoimmunitaires reste tout aussi obscure que leur cause.

- l'existence chez un homme dont la stérilité demeure inexpliquée d'une autoimmunisation spermatique n'implique pas forcément la responsabilite de cette dernière dans la génèse de la stérilité (cette remarque est le lot commun de toutes les affections avec autoanticorps.)

- on ne peut toutefois manquer de remarquer les résultats d'El Alji et Bassili 1970 (71 bis) traitant 18 patients (atteints de stérilité secrétoire avec oligospermie sévère ou azoospermie et

ayant un test de transformation lymphoblastique positif avec un antigène spermatique) par la Prednisone : 40 mg/jour pendant 2 semaines puis à doses dégressives pendant 9 semaines.

50 % des patients obtiennent une amélioration de leur spermogramme alors qu'aucun des 11 patients témoins ayant une oligo-asthénospermie secrétoire d'origine indéterminée mais avec un T.T.L. négatif n'est amélioré.

Cet espoir thérapeutique constitue un argument important en faveur de la recherche devant toute stérilité secrétoire idiopathique d'une cause immunitaire en particulier par le test de transformation lymphoblastique.

# II - LES STERILITES EXCRETOIRES

## STERILITE EXCRETOIRE PAR ANNEXITE NON OBSTRUCTIVE

L'infection des annexes génitales de l'homme peut être une cause de stérilité.

" Les glandes annexes de l'appareil génital masculin sont disposées le long de la voie excrétrice génitale (épididyme - vésicule séminale), du carrefour urogénital (prostate) et de la voie excrétrice urinaire basse (glandes de Cowper et de Littré)".

L'infection banale ou spécifique frappe donc un ensemble de glandes et de canaux reliés entre eux, pouvant intéresser un ou plusieurs de ces organes.

Les germes et leurs toxines altèrent l'épithélium du tractus génital et la qualité de l'éjaculat déterminant des anomalies du pH, de la viscosité, de la liquéfaction, de la mobilité et de la morphologie des spermatozoïdes voire dans certains cas une lyse de ces derniers (E.M. QUESADA 1968) (1969).

Il importe de traiter dans les délais les plus brefs toute infection du tractus génital car la cicatrisation ouvre la porte à la sclérose, au rétrécissement voire à l'obturation des voies excrétrices dont le traitement est, comme nous le reverrons, dans le chapitre des azoospermies excrétoires, des plus difficiles et des plus décevants.

### La fréquence :

Le tableau ci-dessous tiré de l'article d'Adjiman 1972 au colloque de la société nationale pour l'étude de la stérilité et de

la fécondité, évolue la fréquence de l'infection en tant que cause de stérilité.

| | | |
|---|---|---|
| BAYLE | 250 cas | 17,2 % |
| PALMER | 191 cas | 16,7 % |
| MICHELSON | 43 cas | 23 % |
| NORCANDER | 101 cas | 11 % |
| ALEXANDRE | 534 cas | 10 % |

Fréquence de l'infection dans les stérilités (O.A.S. seulement) d'après M. ADJIMAN (4).

Sur nos 267 patients stériles, nous n'avons retenu que 11 patients dont la cause de la stérilité peut être rapportée à une annexite non obstructive.

11 patients soit 4 % de la totalité des stérilités
32,3 % des stérilités excrétoires

L'âge de nos patients s'échelonne entre 23 et 32 ans avec une moyenne de 28 ans (Tableau I)

9 patients soit 81 % avaient une stérilité primaire.

2 patients soit 18 % avaient une stérilité secondaire

. l'un a actuellement 30 ans et a eu un premier enfant à 20 ans

. l'autre a 31 ans et a eu

- un premier enfant à 26 ans
  (grossesse normale, accouchement normal à terme)

- un second enfant à 29 ans malformé qui est décédé.

| Classe | Age | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 ans | 2 | 18 % |
| II | 25 à 30 ans | 4 | 36 % |
| III | 30 à 35 ans | 5 | 45 % |
| IV | 35 à 40 ans | 0 | 0 % |
| V | ⩾ 40 ans | 0 | 0 % |

<u>Le diagnostic repose sur des arguments cliniques et paracliniques.</u>

- <u>Cliniquement</u> :

  . l'anamnèse est essentielle à la recherche

    - d'antécédents d'écoulement urethral
    - de signes de cystite (pollakiurie, brûlures mictionnelles).

  . L'examen doit rechercher des lésions inflammatoires palpables :

    - nodules épididymaires déférentiels

- hypertophie plus ou moins homogène de la prostate, sensibilité prostatique
- infiltration séminale.

- Examens complémentaires :

- E.C.B. des urines

et l'on sait que l'infection prostato-vésiculaire chronique est une des causes les plus fréquentes des infections urinaires à répétition chez l'homme (Stanley 1970) (232)

- Spermogramme

mais l'évaluation du nombre de leucocytes par $mm^3$ est peu aisée en raison de la difficulté de différenciation d'avec les cellules rondes.

- spermoculture

- culture du liquide prostatique obtenu par massage.

L'isolement du germe a une importance fondamentale dans le choix de l'antibiotique actif, qu'aura permis de mettre en évidence l'antibiogramme.

Etiologie :

Chez 5 patients, le diagnostic était suspecté sur les antécédents de prostatite (2 cas),
d'uréthrites à répétition (2 cas)
d'uréthrite et d'épididymite (1 cas).

Chez 6 patients le diagnostic a été une découverte de spermogramme et de spermoculture.

Quels sont les germes en cause ?

. Entérocoque : 3 cas
. Gonocoque : 1 cas
. E. Coli : 1 cas

. Protéus : 1 cas
. Para colon aérobacter : 1 cas
. non précisé : 4 cas

- Associations pathologiques

- 1 des patients de cette série avait des antécédents de cryptorchidie,

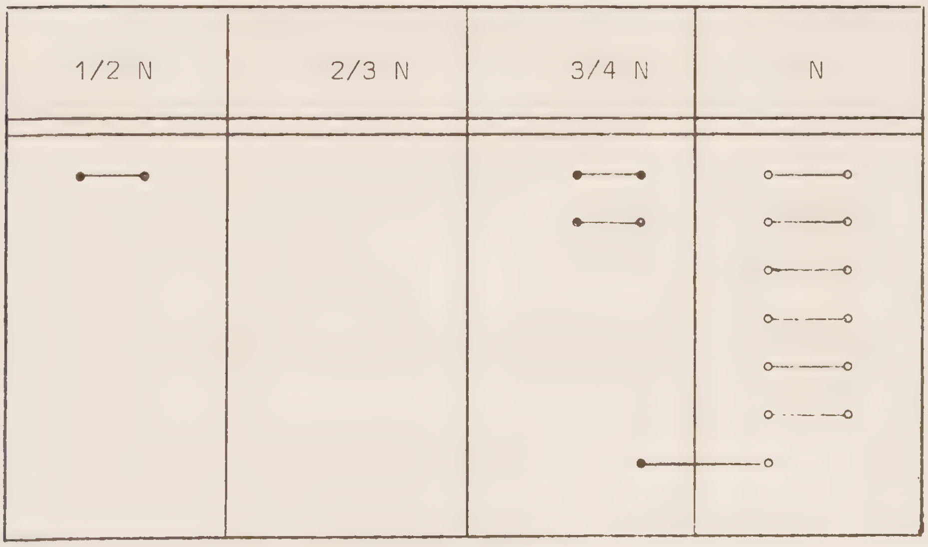
- 1 autre avait un syndrome de Little.

Les deux patients ont été conservés dans ce groupe car dans les deux cas le traitement anti-infectieux les a tellement améliorés qu'est survenue une grossesse.

- un troisième patient avait une obésité.

- La taille des testicules

précisée 10 fois était normale dans 60 % des cas seulement.




- Le spermogramme

. L'oligospermie (Tableaux II et II bis)

est présente dans 64 % des cas
sévère ( $< 5.10^6$ sz/cm$^3$) dans 27 % des cas.

| Classe | x sz $10^6/cm^3$ | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 1 | 2 | 18 % |
| II | 1 à 5 | 1 | 9 % |
| III | 5 à 10 | 1 | 9 % |
| IV | 10 à 20 | 3 | 27 % |
| V | > 20 | 4 | 36 % |

- <u>L'asthénospermie</u> :

appréciée chez 8 patients n'est vraiment importante ( < 40 % sz mobiles) que dans 1/4 des cas, elle est isolée sans oligospermie dans 3 cas.

| Classe | % sz mobiles | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 0 à 40 | 2 | 25 % |
| II | 40 à 60 | 3 | 37 % |
| III | ≥ 60 | 3 | 37 % |

- La tératospermie :

  . 3 fois existait un syndrome de stress testiculaire et le séminal stress au cours des infections a été bien décrit par J. Mac Léod.

  . 1 fois existait une anomalie prédominante sur la pièce intermédiaire (30 % de sz).

- Enfin signalés de façon constante :

  . de nombreux polynucléaires altérés.

- Les Gonadotrophines (Tableaux III, III bis, IV, IV bis et V)

- Les GUT :

  . dosées 4 fois étaient normales dans 3 cas
  augmentées dans un cas.

Nous avons gardé ce patient dans cette série car il avait des antécédents d'infection urogénitale à répétition et un séminal stress.

Toutefois, il y a tout lieu de penser que si l'origine de la stérilité est dans l'infection de la voie génitale, l'annexite s'est compliquée d'une atteinte parenchymateuse testiculaire.

- FSH plasmatique :

  . dosée une fois était normale.

- LH plasmatique :

  . dosée une fois était augmentée.

- La fonction endocrine (Tableaux VI et VI bis, VII et VII bis, VIII)

- Les 17 cétostéroïdes

  . dosés 4 fois étaient ↘ dans 2 cas, normaux les deux autres fois.

  . Il n'y a pas eu de dosage de testostérone ni (d'androstérone + étiocholanolone).

- <u>Examen histologique testiculaire</u> (Tableaux IX,X,XI)

Une seule biopsie a été faite chez un homme ayant une prostatite chronique et des GUT normales.

Elle montrait :

- des tubes de grande taille

- une spermatogénèse décapitée avec des spermatogonies et des spermatocytes assez nombreux mais des spermatozoïdes rares.

Ceci met encore en évidence le retentissement testiculaire de l'annexite.

COMMENTAIRES :

<u>Le rôle de l'infection sur le comportement des spermatozoïdes a fait l'objet de nombreux travaux.</u>

- L'immobilisation par les germes des spermatozoïdes de l'éjaculat a été mis en évidence par TEAGUE, BOYARSKY et GLENN (1971) (243).

Des suspensions de colibacilles vivants entraînent une chute rapide de la mobilité des spermatozoïdes d'hommes normaux ; ces derniers s'agglutinent en amas sans qu'il y ait de modification notable du pH.

- SCHIRREN et FANDER 1966 (209) ont trouvé une asthénospermie chez les patients ayant une infection génitale prouvée à colibacille, diminution de la mobilité qui ne s'est pas retrouvée lors des infections à staphylocoques, streptocoques, pseudomnas, protéus et gonocoques.

<u>Nous n'avons pas fait les mêmes constatations sur notre petite série</u>

- Les 2 patients qui avaient moins de 40 % de spermatozoïdes avaient :

- l'un une infection à Para colon aérobacter
- l'autre une infection à entérocoque.

- Les 2 patients qui avaient > 40 % } de spermatozoïdes mobiles < 60 %

avaient :

- l'un une infection à proteus
- l'autre une infection à entérocoque.

- Parmi les 3 patients qui avaient une mobilité normale

- l'un avait une infection à colibacille
- chez les deux autres, le germe n'avait été identifié.

Donc il ne semble pas y avoir d'action préférentielle de l'un ou l'autre de ces germes sur la mobilité des spermatozoïdes mais bien évidemment la série est très petite.

On remarque tout de même que les 3 asthénospermies sans oligospermies ont été retrouvées chez des patients ayant une infection à entérocoque.

Etude immunologique au cours des infections génitales.

La recherche d'anticorps agglutinants anti spermatozoïdes n'a pas été effectuée chez nos patients.

On peut le regretter car QUESADA (1968) (196) a observé un pronostic beaucoup plus sombre des infections génitales lorsqu'elles s'accompagnent d'anticorps circulants et il eut été intéressant de contrôler ce fait.

QUESADA 1968 :

- 50 patients = infection génitale
  agglutines négatives

  24 % de grossesses

- 59 patients = infection génitale
  agglutines positives

  a - Disparition des anticorps après traitement =

  6 patients 50 % de grossesses

  b - Persistance des anticorps après traitement

  53 patients 1,9 % de grossesses

  Sur 59 patients une moyenne de <u>6,8 % de grossesses</u>.

AZOOSPERMIES EXCRETOIRES

Les azoospermies excrétoires bénéficient d'une traitement spécifique qui est chirurgicale et vise à la restauration de l'intégrité des voies excrétrices : c'est une chirurgie fine qui ne peut donner de bons résultats qu'entre des mains très expérimentées, et quand bien même est réparée l'anomalie anatomique de la voie génitale, il persiste assez souvent une oligoasthénospermie post-opératoire en rapport avec une altération de la spermatogénèse "endormie" mais aussi probablement avec un défaut fonctionnel de la voie excrétrice dont on sait le rôle dans la maturation et la survie des spermatozoïdes.

Le pronostic de notre série s'est avéré particulièrement sombre puisqu'aucune grossesse n'a été obtenue.

23 de nos patients avaient une azoospermie excrétoire

soit 8,7 % de la totalité des stérilités

67,6 % des stérilités excrétoires.

En fait parmi les 23 patients

- chez 19 seulement il y a une preuve formelle de l'azoospermie excrétoire

- chez les 4 autres, cette étiologie est probable, nous en reparlerons.

L'âge des patients (Tableau I)

- précisé 18 fois oscille entre 22 et 49 ans avec une moyenne de 33 ans.

21 de nos malades soit 91 % avaient une stérilité primaire

2 soit 8 % avaient une stérilité secondaire.

| Classe | Age | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|---|
| I | 20 à 25 ans | 0 | 0 % |
| II | 25 à 30 ans | 4 | 22 % |
| III | 30 à 35 ans | 8 | 44 % |
| IV | 35 à 40 ans | 3 | 16 % |
| V | > 40 ans | 3 | 16 % |

- L'un âgé de 33 ans avait eu :
  - à l'âge de 23 ans un premier enfant né prématurément à 7 mois et décédé
  - à l'âge de 24 ans un second enfant normal
  - à l'âge de 25 ans une pleurésie et présentait au moment de sa consultation une tuberculose épididymo-testiculaire.
- L'autre âgé de 28 ans avait eu à l'âge de 23 ans sun premier enfant après un an de mariage.

  Mais actuellement il a un globus droit très augmenté de volume et tendu; la biopsie testiculaire est normale ; et le diagnostic d'azoospermie excrétoire est très probable mais le patient n'a pas encore été opéré.

Les différentes causes d'azoospermie excrétoire se répartissent comme suit dans notre série :

- <u>une anomalie congénitale</u> des voies excrétrices a été retrouvée chez 9 patients ;

. 3 agénésies déférentielles bilatérales

. 6 malformations épididymaires

- atrophie du globus major : 1
- agénisie de l'anse épididymo-déférentielle : 1
- Absence de jonction globus major
Corps épididymaire 1
- non précisées : 3

- une sténose déférentielle bilatérale post chirurgicale chez 1 patient après cure de Hernie inguinale bilatérale.

- une épidydymite infectieuse chez 5 patients

. tuberculose : 1
. gonococcie : 3
. germe non précisé : 1

Chez 8 patients l'étiologie n'a pas été retrouvée ou n'est pas encore établie :

- étiologie non encore retrouvée : 4 patients

Ces 4 patients avaient réellement un obstacle sur les voies génitales excrétrices mais nous les avons vus à distance de leur intervention et le compte-rendu opératoire ne nous a pas été communiqué.

- Etiologie non précisée : 4 patients

Il s'agit de 4 patients où la cause excrétoire est probable mais l'intervention n'a pas encore eu lieu.

Au total, si l'on met à part ces 8 patients et que l'on envisage que les 15 autres patients :

Etiologie : congénitale : 60 % des cas
infectieuse : 33 % des cas
Post chirurgicale : 6 % des cas

Des associations pathologiques ont été retrouvées chez 10 patients sur 23 .

- Parmi les patients ayant une anomalie congénitale des voies excrétrices

- 2 avaient une cryptorchidie unilatérale (pour l'un, la tentative d'abaissement chirurgical à l'âge de 9 ans a abouti à une orchidectomie)

- 1 avait une hernie inguinale bilatérale

- 1 avait un rein pelvien unique débouchant dans la vessie par un mégauretère.

- Parmi les azoospermies excrétoires d'origine infectieuse :

- 1 patient avait une ectopie testiculaire

- 1 patient avait une inversion du testicule droit et un varicocèle gauche.

- Le patient qui avait une sténose déférentielle post-opératoire avait également un varicocèle droit.

- Parmi les malades restants dont l'étiologie de l'azoospermie excrétoire est imprécise :

- 1 patient avait un varicocèle bilatéral
- 1 patient avait un varicocèle unilatéral et un antécédent de cryptorchidie unilatérale avec migration spontanée
- 1 avait eu une orchidectomie au cours d'une intervention pour cryptorchidie unilatérale.

L'enquête familiale que nous avons effectuée chez nos patients s'est avérée infructueuse.

- Chez les porteurs d'anomalies congénitales des voies excrétrices il n'a pas été retrouvé d'hypofécondité familiale,

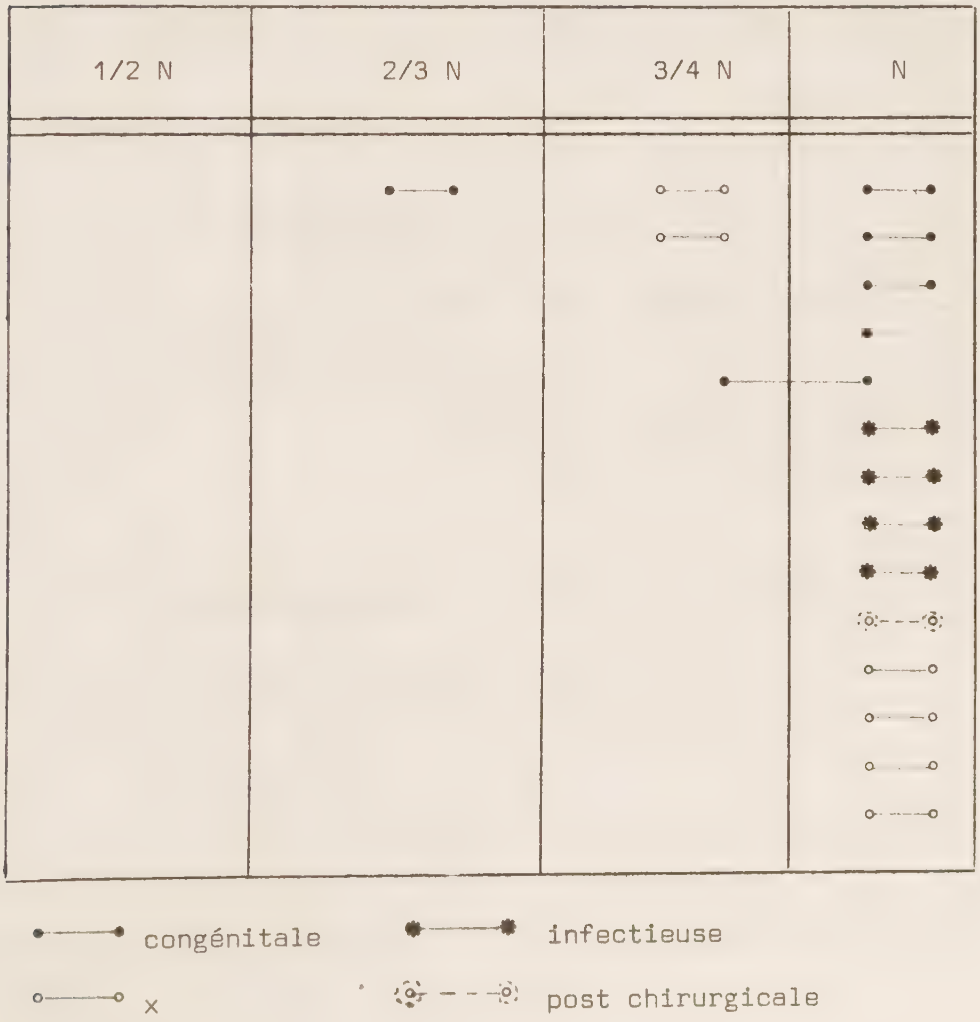
- parmi nos 23 patients, un seul avait un frère stérile (cette stérilité étant de cause non déterminée !) mais il s'agissait de l'homme à la sténose déférentielle post cure de hernie inguinale.

- <u>L'examen clinique</u> est essentiel pour détecter

  - une tête épididymaire turgescente ou au contraire non perceptible,
  - une anomalie de jonction épididymo épididymaire
    épididymo déférentielle
  - un noyau de la queue ou de la tête de l'épididyme
  - une anomalie déférentielle : déférent réduit à un fil voire impalpable ou au contraire augmenté de volume en crayon ... en chapelet .

- <u>La taille des testicules</u> :

appréciée chez 17 patients s'est avérée normale dans 76 % des cas.



- Etude du sperme

1 - Azoospermie (Tableaux II et II bis)

2 - Etude du plasma séminal

Chez l'homme, la détermination dans la plasma séminal des phosphatases acides et/ou de l'acide citrique est un critère sensible de la fonction secrétoire de la prostate tandis que la détermination du fructose séminal rend compte de la fonction des vésicules séminales et ampoules déférentielles.

Ainsi comme l'écrit T. MANN (166), une occlusion bilatérale ou une absence congénitale des canaux éjaculateurs s'accompagnera d'une diminution voire d'une absence de fructose séminal et d'une augmentation du taux de l'acide citrique rendant compte d'une proportion plus importante de liquide prostatique dans l'éjaculat.

- Chez nos patients :

- Le Fructose séminal dosé 6 fois a été noté :

. ↘ ( $<$ 1g/l) : dans 2 cas d'agénésie déférentielle bilatérale
. normal : dans 4 cas dont :
  . 1 agénésie déférentielle (?)
  . 1 obstruction gonococcique
  . 2 cas non précisés.

- L'acide citrique dosé 2 fois a été trouvé :

augmenté dans 1 cas d'agénésie déférentielle
normal dans 1 cas non encore précisé quant à son étiologie.

Nous n'avons pas étudié les lipides du plasma séminal dont POVOA 1964 puis DEBIASI 1968 (56) ont montré sans pouvoir en expliquer le mécanisme, les modifications au cours des azoospermies excrétoires

augmentation du cholestérol libre et des acides gras libres portant essentiellement sur l'acide palmitique.

- Les gonadotrophines (Tableaux III, III bis, IV, IV bis et V)

. GUT :

. dosées 12 fois : elles étaient normales dans 91 % des cas

| G U T | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 1 | 8 % |
| N | 11 | 91 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

Le patient qui avait des GUT abaissées avait une azoospermie excrétoire d'origine infectieuse réparée chirurgicalement !! (mais ce dosage n'a été effectué qu'une fois)

- FSH plasmatique

dosée 9 fois était normale dans 88 % des cas.

(voir tableau page suivante)

Le patient qui avait une FSH plasmatique augmentée avait une agénésie déférentielle, une spermatogénèse atteignant le stade 7 et une hyalinose très importante +++.

| F S H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 8 | 88 % |
| ↗ | 0 | 0 % |
| ↗↗ | 1 | 11 % |

- LH plasmatique :

. dosée 9 fois était normale dans 66 % des cas

| L H | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 0 | 0 % |
| N | 6 | 66,6 % |
| ↗ | 3 | 33,3 % |
| ↗↗ | 0 | 0 % |

- La fonction endocrine (Tableaux VI,VI bis, VII, VII bis et VIII)

. Les 17 cétos :

. dosés chez 13 patients étaient normaux dans 70 % des cas.

| 17 cétos | Nombre de patients | en % |
|---|---|---|
| ↘ | 4 | 30 % |
| N | 9 | 70 % |
| ↗ | 0 | 0 % |

- Aucun patient n'a bénéficié d'un dosage d'androstérone et d'étiocholanolone?

- La testostérone dosée chez 3 malades était normale dans tous les cas.

- L'examen histologique des testicules (Tableaux IX,X et XI)

- Chez 5 patients les biopsies ont pu être chiffrées : ( cf. tableaux ci joints)

Dans la majorité des cas d'azoospemrie excrétoire la biopsie testiculaire est peu altérée, la spermatogénèse peu différente de la normale.

- Chez 6 patients les biopsies n'ont pu être chiffrées selon notre code :

. 3 étaient peu différentes de la normale
. dans une, voisinaient les tubes normaux et les tubes atrophiés avec sclérose et hyalinisation : il s'agissait d'une azoospermie excrétoire d'origine infectieuse.
. 2 biopsies enfin étaient très altérées : il s'agissait de patients vus à distance de leur intervention (plusieurs années après) et chez lesquels

existait donc actuellement un facteur sécrétoire associé au facteur excrétoire dans la génèse de l'azoospermie.

PRESENTATION DE 5 BIOPSIES CHIFFREES

- La hyalinose est présente dans 40 % des cas.

| Cause / Hyalinose | congénitale | infectieuse | post chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| ++++ | | | | |
| +++ | 1 | | | |
| ++ | | | | |
| + | | | | 1 |
| 0 | | 1 | 1 | 1 |

- La sclérose est présente dans 20 % des cas

| Cause / Hyalinose | congénitale | infectieuse | post chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| +++ | | | | |
| ++ | | | | |
| + | | | | 1 |
| 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

- <u>La membrane basale</u> :

. est normale dans 60 % des cas
épaissie dans 40 % des cas.

| Cause / Mb basale | congénitale | infectieuse | post chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| +++ | | | | |
| ++ | 1 | | | |
| + | | | | 1 |
| N | | 1 | 1 | 1 |

$S_1$ le stade le plus fréquemment rencontré de la spermatogénèse est > 5 dans 100 % des cas.

| Cause / $S_1$ | congénitale | infectieuse | post chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| 8 | | 1 | 1 | 2 |
| 7 | 1 | | | |
| 6 | | | | |
| 5 | | | | |
| 4 | | | | |
| 3 | | | | |
| 2 | | | | |
| 1 | | | | |
| 0 | | | | |

$S_2$, le stade le plus évolué de la spermatogénèse est >5 dans 100 % des cas.

| Cause / $S_2$ | congénitale | infectieuse | post chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| 8 | | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 1 | | | 1 |
| 6 | | | | |
| 5 | | | | |
| 4 | | | | |
| 3 | | | | |
| 2 | | | | |
| 1 | | | | |
| 0 | | | | |

- Le nombre de cellules germinales est normal dans 100 % des cas

| Cause / Nb C germinales | congénitale | infectieuse | p. chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| N | 1 | 1 | 1 | 2 |
| | | | | |

La glande interstitielle est < normale dans 80 % des cas / augmentée dans 20 % des cas

| Cause / Gl. interstitielle | congénitale | infectieuse | P. chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| ++ | 1 | | | |
| + | | | | |
| N + | | | | |
| N. | | 1 | 1 | 2 |
| N - | | | | |
| - | | | | |

Les vaisseaux sont normaux dans 100 % des cas.

| Cause / Vaisseaux | congénitale | infectieuse | post chirurgicale | X |
|---|---|---|---|---|
| Sclérose | | | | |
| N | 1 | 1 | 1 | 2 |

Pour les 4 patients dont l'étiologie excrétoire est probable.

La nature excrétoire de l'azoospermie a été considérée comme probable car :

- aucun antécédent notable pouvait expliquer à lui seul une azoospermie.
- Taille testiculaire $\geq$ 3/4 N
- Parfois anomalie déférentielle ou Epididymo déférentielle palpable
- GUT N
- FSH (dosée chez 2 patients) = N
- LH (dosée chez 2 patients) = N 1 fois
  = ↗ 1 fois
- biopsie testiculaire (chez 3 patients) N

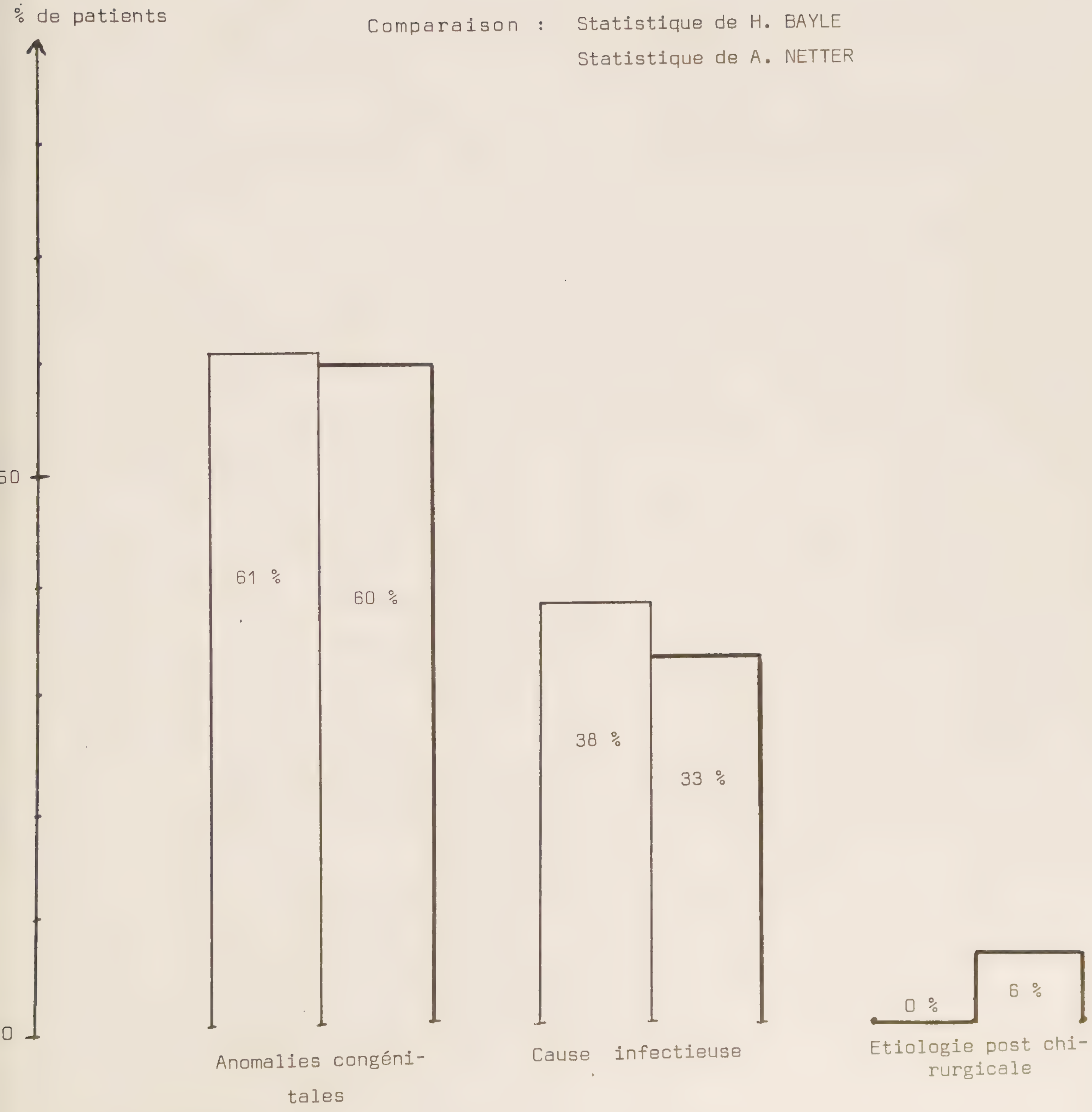
COMMENTAIRES :

Depuis l'utilisation large des sulfamides et antibiotiques dans les infections génitales à germes banaux (en particulier gonococcie) et depuis l'avènement des antituberculeux, le pourcentage d'azoospermies excrétoires d'origine infectieuse tend à fortement diminuer, comme l'a bien montré H. BAYLE (1969) (23), au bénéfice des malformations congénitales des voies excrétrices qui semblent dues à une insuffisance hormonale du testicule pendant la vie foetale.

| Nombre de malades | Origine infectieuse | origine congénitale |
|---|---|---|
| 664 | 227 soit 38 % | 407 soit 61 % |
| Evolution dans le temps<br>100 premiers opérés (1935-1949) | 95 | 5 |
| 100 derniers opérés (1965-1969) | 17 | 83 |

Statistique de H. BAYLE

## CAUSES DES AZOOSPERMIES EXCRETOIRES



L'anomalie congénitale la plus fréquemment rencontrée pour BAYLE qui l'a d'ailleurs décrite le premier en 1950, est l'absence de coaptation entre la tête épididymaire ou globus major et le corps épididymaire, absence de jonction en somme entre la portion proximale du tractus génital dérivé du canal de Wolff (d'origine pronéphrotique) et la portion distale dérivée du corps de Wolff (d'origine mésonéphrotique). Curieusement parmi nos 9 anomalies congénitales nous n'avons trouvé qu'une seule anomalie de ce type.

Ci-dessous un tableau résumant les origines embryologiques des différents canaux constituant l'appareil excréteur testiculaire.

Ce tableau est tiré d'un article de H. Bayle 1969 (23)

| | | Diamètre | Longueur |
|---|---|---|---|
| Dérivés du canal de Wolff | Corps épididymaire | 300 à 400 µ | |
| | Globus minor | | 8 à 10 m |
| | Canal déférent | 500µ | 50 à 60 cm |
| | ampoules déférentielles | | |
| | Vésicules séminales | | |
| | Canal éjaculateur | | 1,5 à 2 cm |
| Dérivés du corps de Wolff | Tubes droits | 15 à 20 µ | 200 à 400 |
| | Réseau de Hallers | 15 à 30 µ | |
| | Cones éfferents | 250 à 550µ | 16 cm chacun |

Les anomalies de la voie génitale les plus fréquentes après l'absence de coaptation entre globus major et corps épididymaire seraient toujours d'après Bayle H.

- l'agénésie bilatérale
    - du corps épididymaire
    - du canal déférent (décrite pour la 1ère fois en 1775 par Hunter)
    - ou des deux.
- l'agénésie unilatérale
    - du corps épididymaire
    - du canal déférent
    - ou les deux.
- l'oblitération du canal éjaculateur
- l'absence totale de voie excrétrice.

<u>Les anomalies de la voie excrétrice sont assez souvent associées à d'autres anomalies</u> :

- 4 de nos 9 patients ayant une anomalie congénitale des voies excrétrices avaient une anomalie associée.

- Michelson L. (170) revoyant toute la littérature des anomalies des voies excrétrices jusqu'en 1949, trouve sur 74 cas :
    - 78 % d'anomalie testiculaire associée dont 38 % de cryptorchidie toujours unilatérale
    - 20 % d'anomalie réno urinaire : ceci se comprend aisément du fait de la même origine embryologique de l'appareil urinaire et de l'appareil génital.

Nous avons recherché activement mais en vain chez nos patients des antécédents de bronchite chronique ou bronchectasie dont G. GUILLON et B. CHUBERRE 1972 (98) ont souligné l'anormale fréquence chez les sujets atteints d'azoospermie excrétoire.

## D - CLASSIFICATION DES STERILITES MASCULINES

Au terme de l'étude clinique de ces 262 patients il devient plus facile de dresser une classification logique des stérilités masculines.

### I - Au sein des stérilités d'origine secrétoire :

La stérilité peut être due à une hypogonadisme d'origine périphérique ou à un hypogonadisme d'origine centrale.

Il est dans l'immense majorité des cas d'origine périphérique.

#### A - L'hypogonadisme d'origine périphérique

- où la lésion responsable siège dans le testicule
- peut lui-même être :
  - . primitif
  - . ou au contraire acquis.

##### a - Il est primitif :

Dans deux circonstances essentiellement.

. Les dysgénésies testiculaires

" Ce sont des affections caractérisées par une glande pathologique en conséquence d'une perturbation de l'embryogénèse intéressant la différenciation testiculaire de la gonade primitive.

Le mécanisme est génétique, extériorisé par une aberration chromosomique ou non.

L'expression en est essentiellement germinale"

(99) GUINET P. 1971.

C'est dans ce chapitre des dysgénésies testiculaires qu'il faut ranger d'une part :

- le syndrome de Klinefelter
- les stérilités asscoiées à d'autres anomalies chromosomiques et dont nous avons vu le polymorphisme.

Ces 2 causes comportent à l'évidence un pronostic redoutable.

D'autre part :

- la cryptorchidie qui est le résultat d'un défaut embryonnaire portant le plus souvent directement sur le testicule.
- Certaines stérilités secrétoires dites idiopathiques et qui pour A. Netter 1972 (183) sont dues pour la majorité à un défaut analogue à celui qui engendre la cryptorchidie, c'est à dire une malforamtion congénitale du testicule.

. <u>Les dysplasies germinales</u>

dans lesquels entre le syndrome de Del Castillo et de la Balze où la stérilité est définitive.

b - <u>Il est acquis</u>

Dans de nombreuses circonstances le mécanisme ou l'agent en cause pouvant être :

. <u>infectieux</u> (orchite bactérienne, virale)

. <u>vasculaire</u> - artériel : torsion testiculaire
- veineux : varicocèle

. <u>Toxique</u>

. Alcool

. Drogues diverses : colchicine
antipaludéens de synthèse
certains antibiotiques

. Métabolique

. Diabète - Obésité
. Goutte
. Insuffisance rénale chronique (encore que cette dernière s'accompagne souvent d'une insuffisance anté-hypophysaire).

. Immunologique

et l'on peut s'étonner de n'avoir retrouvé dans notre série aucune stérilité d'origine immunitaire.

. Radiothérapique (Rx)

B - L'hypogonadisme d'origine centrale ou haute

- Le testicule est alors l'objet d'une atteinte fonctionnelle

. par insuffisance des gonadostimulines
. ou par perturbation du contrôle nerveux direct (sans relai hypothalamo hypophysaire) de la glande.

- Cet hypogonadisme d'origine centrale peut lui même être :

. primitif
. ou au contraire acquis.

a - Il est primitif dans

- L'Eunuchisme hypogonadotrophique

. où le déficit porte :

- soit sur les 2 gonadostimulines (FSH-LH)
- soit sur la seule LH (eunuchisme fertile de Mac Cullagh)

. où la cause est :

- soit indéterminée
- soit héréditaire et connue comme dans le syndrome olfáctogénital de Kallman et de Morsier où exis-

une agénésie des lobes olfactifs plus ou moins associée à des anomalies des commisures médianes (corps calleux en particulier) et à une hypoplasie de l'hypothalamus.

- Le retard pubertaire :

Très proche cliniquement de l'eunuchisme hypogonadotrophie mais de pronostic infiniment meilleur.

- La dystrophie myotonique de Steinert

Affection héréditaire où existe une altération des centres neuro-végétatifs du diencéphale et où l'atrophie testiculaire d'apparition secondaire est un signe cardinal du tableau clinique tandis que "les fonctions anté hypophysaires peuvent être considérées comme normales dans les cas les plus fréquents " Decourt J. 1966 (58).

- Le syndrome de Shy Dragger (Dégénérescence des noyaux gris centraux et surtout du noyau végétatif du X).

- Peut-être certaines cryptorchidies

Car pour A. Netter 1972 si la cryptorchidie est le plus souvent due à une dysgénésie testiculaire, elle relève parfois mais beaucoup plus rarement d'une dysfonction neuro-hypophysaire congénitale).

b - Il est acquis :

- au cours de troubles neuropsychiatriques divers et nous avons vu que les stérilités relevant de cette étiologie sont d'excellent pronostic.

- au cours de certains syndromes médullaires.

- et surtout au cours d'hypopituitarismes (avec en règle déficit de plusieurs stimulines hypophysaires),

d'origine vasculaire, tumorale, infectieuse, inflammatoire, nutritionnelle ... ou cryptogénétique.

Nous n'avons dans notre série aucun patient de ce type, le fait étant probablement dû à ce que nous n'avons retenu que des patients venus consulter pour stérilité.

c - Il est primitif ou acquis ou tantôt l'un, tantôt l'autre

Dans certaines stérilités dites idiopathiques parmi lesquelles grâce aux dosages séparés de FSH et LH plasmatiques nous avons pu isoler :

- 5 patients ayant un déficit électif partiel en FSH
- 1 patient ayant un déficit électif partiel en LH.

2 - Au sein des stérilités d'origine excrétoire

On peut distinguer :

- les causes infectieuses qui sont responsables d'annexites non obstructives mais l'évolution de ces dernières peut se faire au pis vers l'oblitération complète de la voie excrétrice.

- Les malformations congénitales de la voie excrétrice responsable d'azoospermie.

- Les oblitérations post chirurgicales volontaires ou accidentelles de la voie excrétrice.

Telle est, parmi beaucoup d'autres, la classification de nos stérilités.

On ne saurait trop insister sur la fréquence :

- de l'association de plusieurs causes

- sur la nécessité de toujours rechercher cette association afin d'adapter convenablement le traitement.

# CHAPITRE III

# INDICATIONS ET RESULTATS THERAPEUTIQUES

## CERTAINS TRAITEMENTS SONT SPECIFIQUES

directement dirigés contre la cause même de la stérilité.

Ce sont eux qui assurent le maximum de chance de guérison à condition que l'affection en cause n'ait pas déterminé de lésions irréversibles.

Il s'agit :

- des traitement chirurgicaux qui comptent :
  - la ligature du pédicule veineux spermatique dans le varicocèle,
  - la cure chirurgicale des anomalies des voies excrétrices.
- de certains traitements médicaux
  - les uns non hormonaux (antibiotiques, traitement médical de certaines maladies métaboliques, neurologiques, d'intoxications etc...)
  - les autres hormonaux : traitement supplétif d'une carence totale ou partielle, complète ou élective en hormones gonadotropes.

## CERTAINS TRAITEMENTS SONT "NON SPECIFIQUES"

Ce sont des traitement médicaux tantôt non hormonaux, tantôt à visée hormonale, et souvent aveugles ou du moins peu précis.

Ils trouvent leurs indications :

- soit comme traitement d'appoint d'un traitement spécifique,
- soit dans le relai un peu désespéré d'un traitement spécifique non efficace,
- soit dans le traitement d'affections ne bénéficiant pas de traitement spécifique en raison de leur essence même (dysgénésies ...) ou en raison de l'ignorance où l'on est de leur pathogènie (stérilités idiopathiques).

Les succès que remportent parfois ces traitements non spécifiques sont bien souvent imprévisibles et en règle inférieure à ceux des traitements spécifiques.

## A - TRAITEMENTS SPECIFIQUES

### I - LES TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

#### 1 - La cure chirurgicale du varicocèle

a - La technique chirurgicale :

de cette intervention a été mise au point par Ivanissevitch O. 1960 (116).

Elle consiste en une ligature de la veine spermatique du côté du varicocèle par voie inguinale (ou iliaque : Adjiman M. 1972) (3) avec respect au maximum de l'artère spermatique afin de ne pas compromettre l'irrigation testiculaire.

Il faut également veiller à bien lier les branches d'origine de la veine spermatique qui ne confluent parfois que très haut, pour éviter le récidive.

b - Nos résultats :

- Sur 39 patients opérés selon cette technique (33 varicocèles unilatéraux, 6 varicocèles bilatéraux), en dehors d'une hydrocèle survenue chez 2 patients et très facilement réduite par le traitement médical, (M. Adjiman 1972 (3) signale sur sa statistique de 150 patients, 4 hydrocèles dont 2 furent assez volumineuses pour nécessiter une intervention), aucune complication importante n'est survenue et le varicocèle n'a été mal réduit par la chirurgie que 2 fois.

- Parmi ces 39 patients :

= Un bénéfice a été retiré de l'intervention dans 20 cas

. 8 grossesses dont 2 dans le même couple. L'amélioration concomitante du spermogramme n'a été vérifiée que chez 5 patients sur 7.

. 13 améliorations du spermogramme sans grossesse

= Une amélioration du nombre de spermatozoïdes a été enregistrée dans 51 % des cas :

soit chez 15 patients : (4 qui ont obtenu une grossesse, 11 sans grossesse)
sur 29 dont les spermogrammes ont pu être contrôlés.

= Une amélioration de la mobilité a été notée dans 37 % des cas :

soit chez 10 patients : (4 avec grossesse
6 sans grossesse)
sur 27 dont le pourcentage de spermatozoïdes mobiles a été noté sur les spermagrammes successifs.

L'amélioration portant sur la mobilité (qui dans certaines séries, sinon la nôtre, est nettement plus importante que l'amélioration du nombre de spermatozoïdes) a suggéré que l'effet bénéfique de la ligature haute de la veine spermatique s'exerce au niveau de l'épididyme.

Cet organe est en effet reconnu comme jouant un rôle essentiel dans la maturation des spermatozoïdes (Orgebin Crist. M.C. 1967 (187)
1972 (188))

On imagine aisément que des troubles circulatoires puissent altérer l'intégrité de l'épithélium épididymaire et que partant les spermatozoïdes soient mal mobilisés (Mac Léod J. 1969 - (158)).

Il faut rappeler à ce propos les expériences de thermographie de Kormano (1970) qui indique que la zone de température la plus élevée est souvent le bord supérolatéral du testicule, en somme l'aire épididymaire (131).

Pages suivantes 2 tableaux (1 et 2) schématisant l'évolution après intervention :

. de l'oligospermie dans la série de Mac Léod et dans notre série
. de l'asthénospermie dans notre série.

**OLIGOSPERMIE** : Le nombre de spermatozoïdes est exprimé en millions par $cm^3$ — TABLEAU N° 1

d'après MAC LEOD (156)

200 patients ayant un varicocèle

| 0 à 1 | 1 à 10 | 10 à 20 | > 20 |
|---|---|---|---|
| 10 % ( dont 1,5 % azoo.) | 32,5 % | 22,5 % | 35 % |
| (0 à 20 : 65 %) | | | |
| 77 patients avant et après intervention | | | |
| Avant 7,8 % (0 % azoo.) | 32,4 % | 23,3 % | 36,5 % |
| (0 à 20 : 63,5 %) | | | |
| Après 1,3 % | 6,4 % | 22 % | 70,3 % |
| (0 à 20 : 29,7 %) | | | |

TABLEAU N° 2 - Sur 39 patients ayant un varicocèle opéré (A. Netter)

Evolution de l'oligospermie (seulement 29 patients exploitables)

Le nombre de spermatozoïdes est exprimé en millions par $cm^3$

| Nb. Sz | 0 à 1 | 1 à 5 | 5 à 10 | 10 à 20 | 20 |
|---|---|---|---|---|---|
| AVANT Intervention | 13,7 % (0 % azoo) | 34,4 % | 24,1 % | 17,2 % | 10,3 % |
| | 89,4 % (0 à 20) | | | | |
| APRES Intervention | 3,4 % | 24,1 % | 17,2 % | 24,1 | 31 % |
| | 68,8 % (0 à 20) | | | | |

Evolution de l'asthénospermie (seulement 27 patients exploitables)

F.M. = Formes mobiles

| % F.M. | 0 à 40 % F.M. | 40 % à 60 % F.M. | 60 % F.M. |
|---|---|---|---|
| AVANT Intervention | 62,6 % (dont 3,6 % asthéno. totale soit 1 patient) | 30 % | 7,4 % |
| | 92,6 % (0 à 60 %) | | |
| APRES Intervention | 37,4 % (dont 7,4 % asthéno. totale soit 2 patients) | 33,3 % | 30 % |
| | 70,7 % (0 à 60 %) | | |

TABLEAU N° 3 - Sur 39 patients ayant un varicocèle (A. Netter)

Evolution de la Tératospermie (seulement 20 patients exploitables)

| | FORMES NORMALES | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 0 à 25 % | 25 à 50 % | 50 à 75 % | > 75 |
| AVANT Intervention | 15 % | 40 %<br>85 % | 30 % | 15 % |
| APRES Intervention | 0 % | 40 %<br>70 % | 30 % | 30 % |

= L'amélioration du pourcentage de spermatozoïdes normaux est figurée sur le tableau n° 3 page 201)

c - Le délai qui s'est écoulé

. entre l'intervention et la grossesse est de 6 à 24 mois pour 5 patients, mais pour un autre la grossesse est survenue précocément, 3 mois après l'intervention (elle a toutefois abouti à une FCS à un mois et demi) ; pour un autre au contraire elle est survenue très tardivement à 2 ans et demi de l'intervention.

. entre l'intervention et l'amélioration du spermogramme ; chez les 13 patients seulement améliorés est de 3 à 15 mois.

. les opinions diffèrent quelque peu selon les auteurs, sur le délai nécessaire à l'amélioration du spermogramme et à la survenue de la grossesse recherchée.

Pour Mac LEOD 1969 (158)

Le délai minimum d'amélioration est de 3 à 4 mois.
Si l'amélioration n'est pas survenue dans les 6 fois, elle a peu de chances de se produire.

Pour DUBIN et AMELAR 1970 (68)

Sur leur série de 111 patients, le délai moyen écoulé entre l'intervention et la grossesse est de 6 mois. C'est entre le 4ème et le 6ème mois que survient le plus grand nombre de grossesses mais il en est depuis le 3ème jusqu'au 18 ème mois.

Pour ADJIMAN M. 1972 (3)

Le délai moyen d'apparition des grossesses se situe entre 8 et 14 mois après l'intervention mais il a observé 3 grossesses survenues 3 ans après intervention avec vérification concomitante de l'amélioration tardive du spermogramme.

= L'amélioration du pourcentage de spermatozoïdes normaux est figurée sur le tableau n° 3 page 201)

c - Le délai qui s'est écoulé

. entre l'intervention et la grossesse est de 6 à 24 mois pour 5 patients, mais pour un autre la grossesse est survenue précocément, 3 mois après l'intervention (elle a toutefois abouti à une FCS à un mois et demi) ; pour un autre au contraire elle est survenue très tardivement à 2 ans et demi de l'intervention.

. entre l'intervention et l'amélioration du spermogramme ; chez les 13 patients seulement améliorés est de 3 à 15 mois.

. les opinions diffèrent quelque peu selon les auteurs, sur le délai nécessaire à l'amélioration du spermogramme et à la survenue de la grossesse recherchée.

Pour Mac LEOD 1969 (158)

Le délai minimum d'amélioration est de 3 à 4 mois.
Si l'amélioration n'est pas survenue dans les 6 fois, elle a peu de chances de se produire.

Pour DUBIN et AMELAR 1970 (68)

Sur leur série de 111 patients, le délai moyen écoulé entre l'intervention et la grossesse est de 6 mois. C'est entre le 4ème et le 6ème mois que survient le plus grand nombre de grossesses mais il en est depuis le 3ème jusqu'au 18 ème mois.

Pour ADJIMAN M. 1972 (3)

Le délai moyen d'apparition des grossesses se situe entre 8 et 14 mois après l'intervention mais il a observé 3 grossesses survenues 3 ans après intervention avec vérification concomitante de l'amélioration tardive du spermogramme.

Pour nos 19 patients opérés et non encore améliorés, la date précise de l'intervention n'est connue que pour 16 d'entre eux. Parmi ceux-ci :

- 3 ont été opérés depuis plus de 2 ans : si l'espoir pour eux est mince, toutefois la conjonction des observations de M. Adjiman et de la survenue chez un de nos patients d'une grossesse à 2 ans et demi de l'intervention nous aide à patienter.
- pour les 13 autres, l'opération date de 6 mois à moins de 2 ans et l'on a encore tout à espérer.

d - Au terme de ces observations nous avons pu établir chez nos 39 patients opérés :

- <u>que n'ont aucune influence sur le pronostic</u> :

  . l'âge : en effet l'âge des 20 patients améliorés se situe entre 26 et 39 ans avec une moyenne de 30 ans.

  . Le caractère primaire ou secondaire de la stérilité.

  Parmi les 3 stérilités secondaires opérées, 2 ont eu un spermogramme amélioré mais aucune grossesse n'a été obtenue.

  . Le spermogramme initial.

  Toutefois aucune grossesse n'est survenue lorsque le nombre des spermatozoïdes était inférieur à $1.10^6/cm^3$

  . La pathologie associée au varicocèle.

  Parmi les 20 patients améliorés par l'intervention, 6 avaient une pathologie associée (parmi ces 6, 3 ont obtenu une grossesse alors qu'ils avaient dans leurs antécédents,

l'un une exposition prolongée à la chaleur, les 2 autres des antécédents d'orchite à répétition).

Parmi les 19 non améliorés par l'intervention, 3 seulement avaient une pathologie associée.

- que la bilatéralité du varicocèle est de mauvais pronostic

Aucun de nos varicocèles bilatéraux opérés n'a été amélioré.

- qu'une spermatogenèse : $S_2$ >5 est au contraire de bon pronostic.

Puisque tous les patients améliorés ayant eu une biopsie (10) ont $S_2 > 5$.

C'est le seul élément histologique ayant une valeur pronostic significative.

- 3 types de facteurs enfin conditionnent modérement le pronostic

= des facteurs histologiques :

. une hyalinose (rencontrée chez 60 % des hommes améliorés)

. un épaississement de la membrane basale (rencontré chez 80 % des hommes améliorés).

. une hyperplasie leydigienne (rencontrée chez 60 % des hommes améliorés)

ne sont donc pas forcément de mauvais pronostic.

= la taille des testicules

. La taille des 2 testicules était normale chez 42 % de nos 20 patients améliorés.

. Deux grossesses sont survenues chez des malades dont le volume testiculaire était réduit à 2/3 de la normale.

= le taux des gonadotrophines

. sur les 39 patients opérés, 4 avaient des GUT augmentées,

. l'un (GUT + 25 US ; - 50 US) a obtenu 2 grossesses à 1 an d'intervalle,

. deux ont vu leur spermogramme s'améliorer. Pour l'un deux, 7 mois après l'intervention, le taux de FSH et LH plasmatique était normal,

. le 4ème dont les GUT étaient > 80 US a vu ses GUT se normaliser 7 mois après l'intervention. De même FSH plasmatique augmentée avant l'intervention se normalisait, LH plasmatique normal avant l'intervention restait stable. C'est chez ce patient qu'est survenue une grossesse 2 ans 1/2 après l'intervention, concomitante d'une amélioration du spermogramme.

Il en découle que si l'augmentation des gonadotrophines est à coup sûr de mauvais pronostic, il ne faut toutefois pas forcément renoncer à l'intervention si la biopsie testiculaire ne montre pas une altération trop profonde de la spermatogenèse.

La Normalisation du taux de gonadotrophines après intervention constitue un fait particulièrement intéressant.

Rapportons encore l'observation de deux patients qui avaient en préopératoire des GUT normales, une LH plasmatique normale mais une FSH plasmatique augmentée :

L'un d'eux qui avait une FSH très augmentée ($\nearrow\nearrow$) en péopératoire a obtenu après l'intervention une amélioration du spermogramme portant sur le nombre de spermatozoïdes et le pourcentage de formes normales tandis que FSH restait augmentée ($\nearrow$) et que LH devenait augmentée ($\nearrow$).

L'autre a vu FSH qui était augmentée ($\nearrow$) se normaliser tandis que LH devenait augmentée ($\nearrow$) mais aucun effet n'est apparu sur le spermogramme.

Tels sont les résultats obtenus par la cure chirurgicale du varicocèle de nos 39 patients.

Ci-joint un tableau comparatif des résultats exposés par d'autres auteurs. (Tableau n° 4).

On pourra être surpris de notre taux assez faible de grossesse.

Tout est fonction de la sélection des malades en vue de l'intervention.

Schoysman 1972 (214) par exemple n'opère que les patients ayant à la fois un varicocèle clinique et un syndrome cytologique de stress testiculaire, avec 70 % de spermatozoïdes à têtes effilées sur le spermogramme.

Nous préférons donner davantage de chances à nos malades quitte à altérer les statistiques d'autant qu'il s'agit d'une intervention tout à fait bénigne.

2 - La cure chirurgicale des anomalies des voies excrétrices

En dehors du traitement médical des azoospermies excrétoires d'origine infectieuse qui ne peut d'ailleurs être qu'un traitement d'appoint, 2 types d'intervention ont modifié le pronostic des azoospermies excrétoires.

a - L'anastomose épididymodéférentielle

- réalisée la 1ère fois en 1902 à Philadelphie par Martin et mise au point par Bayle (24)

- destinée aux obstructions ou agénésies épididymaires corporéo-caudales.

- c'est une intervention qui doit toujours être pratiquée de façon bilatérale s'il n'y a pas de contrindication.

Elle ne se conçoit que si la spermatogenèse est bonne et le déférent perméable.

TABLEAU N° 4 - RESULTATS POST-OPERATOIRES SUR LE PLAN DE LA FECONDITE ( * % SI ON EXCLUE LES AZOOSPERMIQUES)

D'après GOGNAT M. et Coll. - Le Journal de Médecine de Lyon 5 Juin 1972

| Réf. Biblio | | Nombre de patients | Amélioration du spermogramme | Taux de conception | Année |
|---|---|---|---|---|---|
| 5 | AFFLERBACH GACA NACHER (Fribourg) | 10 | 90 % | 30 % | 1968 |
| 2 | ADJIMAN (Paris) | 70 | 60 % | 30 % | 1970 |
| 156 | BROWN MAC LEOD-HOTCHKISS (N. York) | 77 | 60 % | 41 % | 1965 |
| 39 | CHARNY (U.S.A.) | 104 | 64 % | 25 % | 1968 |
| 45-74 | COGNAT-MATHIEU-HAOUR-CARDON (Lyon) | 50 | 72 % | 27,5 % / 30,5 % | 1968 - 1970 |
| 55 | DAVIDSON (G.B.) | 12 | 85 % | 16,5 % | 1954 |
| | DUBIN-HOTCHKISS (N. York) | 88 | 68 % / 76 % | 30 % / 38 %* | 1963 - 1965 |
| 68 | DUBIN - AMELAR (U.S.A.) | 111 | 80 % | 48 % | 1970 |
| | FRIT - JOFSON (Scandinavie) | 40 | 62,5 % | 17 % | 1967 |
| 102 | HANLEY - HARRISSON (G.B.) | 78 | 68 % | 28 % | 1962 |
| 158 | MAC LEOD (N. York) | 108 | 60 % | 43 % | 1969 |
| 194 | POTTS (Sydney - Australie) | 29 | 68 % | 51 % | 1968 |
| 213 | SCHOYSMAN (Blegique) | 202 | ? | 31 % | 1970 |
| 219 | SCOTT et YOUNG (G.B.) | 108 | 61 % | 25 % | 1961 |
| 248 | TULLOCH (G.B.) | 30 | 66 % | 30 % | 1955 |
| 255 | YOUNG (G.B.) | 10 | 75 % | 20 % | 1955 |
| | ZORGNIOTTI (Chicago) | 117 | ? | 40 % | 1964 |
| | **NETTER A. (Paris)** | **39** | **51 %** | **17,9 %** | **1972** |

- Logiquement satisfaisante, elle ne donne parfois que des résultats médiocres car la reperméabilisation de la voie excrétrice n'assure pas toujours des éjaculats de bonne qualité quand bien même la biopsie testiculaire objective une spermatogénèse, convenable, ceci mettant en lumière l'importance de l'épididyme dans la survie et la maturation des spermatozoïdes.

- De toute façon elle ne se conçoit qu'entre des mains ayant une longue expérience de cette chirurgie et l'on ne peut manquer d'être enthousiasmé par les magnifiques résultats de Bayle obtenant 46 % de grossesse sur sa série de 113 malades.

Cependant les résultats de notre petite série de patients sont franchement mauvais puisqu'aucune grossesse n'a été obtenue.

- 13 de nos patients ont subi une anastomose épididymo-déférentielle :

. 3 pour une cause infectieuse : ce fut 3 fois un échec

. 6 pour une malformation épididymaire congénitale : parmi eux, 3 échecs, 2 guérisons et 1/2 succès : chez ce patient l'azoospermie a persisté mais s'est formé un globus avec à la ponction de nombreux spermatozoïdes mobiles.

. 4 pour une cause demeurée inconnue : car l'intervention avait été effectuée longtemps avant la consultation dans le service du Professeur Netter.

Parmi eux : 1 échec total
3 améliorations transitoires du spermogramme

Quant à Schoysman 1972 (214), sur ses 102 patients explorés e en vue d'anastomoses épididymo-déférentielle, il note :

- 30 récusés car pas de sperme dans l'épididyme,

| AUTEURS | Nombre d'opérés (anast. épid. déf.) | % ou Nombre de reperméabilisations | % ou Nombre de grossesses (G) |
|---|---|---|---|
| HAGNER | 85 | 26 reperm. | 20 G. |
| HOTCHKISS | | 20 % reperm. | |
| BRUCE 1966 (30) | 2 | | 2 G (21 mois après intervention) |
| BAYLE | 113 | 66 % reperm. | 46 % G. |
| JOEL | 14 | 8 reperm. | 6 G. |
| FOGHANDERSEN et HAMMEN | 30 | 14 reperm. | 6 G. |
| NETTER 1972 | 13 | 5 reperm. | 0 G. |

D'APRES SCHOYSMAN 1972 (214)

- 44 interventions favorables avec 31 remerméabilisations - 9 grossesses
- 28 cas où d'emblée en per-opératoire le pronostic est réservé :
  sont obtenues 7 reperméabilisations et 1 grossesse.

Un point mérite d'être souligné à propos de cette anastomose épididymo-déférentielle : il semble être préférable d'effectuer au plus tôt cette intervention. En effet il y a tout lieu de penser que plus l'âge est avancé, plus il y a de chances qu'il y ait une sclérose épididymaire et déférentielle.

Notre série de patients est toutefois trop petite pour étayer statistiquement le bien fondé de cette attitude.

2 - La création d'un spermatocèle :

- C'est l'intervention réservée aux agénésies déférentielles.

- Schoysman a imaginé de créer au niveau des têtes épididymaires dilatées un spermatocèle artificiel à l'aide d'une veine et plus récemment d'un cylindre disséqué dans la vaginale.

- L'intérêt de cette intervention est de pouvoir collecter le sperme épididymaire dans une poche où il est possible de le recueillir et partant d'obtenir une grossesse par insémination artificielle.

- Dans l'ensemble cette intervention reste décevante en particulier du fait d'une sclérose post-opératoire.

- Schoysman 1972 (214)

sur 30 patients opérés, note que seulement 8 des spermatocèles créés sont restés fonctionnels - 5 grossesses ont été obtenues.

- Pour nos 3 patients (3 agénésies déférentielles) ce fut 3 fois un échec en raison d'une sclérose post-opératoire de la poche de spermatocèle.

3 - Un troisième type d'intervention a été tenté chez un de patients qui hélas n'a pas été revu en post-opératoire : il s'agissait d'une anastomose termino-terminale en pré-symphysaire pour une sténose déférentielle compliquant une cure chirurgicale de hernie inguinale bilatérale.

## II - LES TRAITEMENTS MEDICAUX

### 1 - Le traitement anti-infectieux

#### a - Antibiotiques et antiseptiques

trouvent leur meilleure indication dans le traitement des annexites non obstructives dont le pronostic nous est apparu assez bon puisqu'ont été obtenues dans notre série de 11 patients :

- 3 grossesses,
- 3 améliorations du spermogramme.

Ces 6 patients améliorés représentaient 54 % de la population.

Il est à remarquer :

- qu'aucun des 6 patients améliorés n'a eu de corticothérapie ou d'autres anti-inflammatoires,

- que les antibiotiques employés ont été : TOTAPEN, TAO - ERYTHROMYCINE - VIBRAMYCINE et parfois un sulfamide : le TELEMID.

Le problème du chois des anti-infectieux est très difficile :

- du fait de la nécessité d'une diffusion correcte de ces derniers au niveau des annexes,
- du fait de la toxicité de certains d'entre eux pour l'épithélium germinal.

##### α - La diffusion des antibiotiques

A travers l'appareil prostato-vésiculaire qui est le siège le plus fréquent de l'infection génitale est très mauvaise.

Page suivante un tableau indique la concentration séminale de quelques produits connus d'après Stamey, Meares and Winningham 1970 (232)

| Antibiotiques | Plasma (µg/ml) | Liquide prostatique (µg/ml) |
|---|---|---|
| AMPICILLINE | 54 | < 0,2 |
| PENICILLINE G | 62 | < 0,2 |
| CEPHALOTINE | 63 | < 0,4 |
| KANAMYCINE | 41 | < 2,0 |
| OXYTETRACYCLINE | 10 | < 2,0 |
| POLYMYXINE B | 14 | < 0,5 |
| Ac. NALIDIXIQUE | 53 | < 5 |
| ERYTHROMYCINE | 16 | 38 |
| OLEOANDOMYCINE | 12 | 39 |

L'appréciation de la concentration dans le liquide prostatique de la NITROFURANTOINE a également été effectuée par les mêmes auteurs.

Elle serait égale au 1/4 (au 1/8è) de la concentration plasmatique (71), LE travail n'a pas encore été fait pour l'as-

sociation TRIMETHOPRIME - SULFAMETHOXAZOLE qui semble donner de bons résultats cliniques.

Parmi les antibiotiques le groupe des MACROLIDES semble avoir la meilleure concentration dans le liquide prostatique et vésiculaire mais son spectre d'action est étroit et il est inactif sur une bonne partie des germes du tractus génito-urinaire (germes gram -).

M. Adjiman 1972 (4) préconise de compenser la faible action de la plupart des antibiotiques par un traitement prolongé sur plusieurs mois.

Il faut surtout espérer la survenue d'une substance anti-infectieuse idéale "liposoluble ayant un $pK_a > 8,4$ bactéricide, même sous forme électriquement neutre".

β - La toxicité des antibiotiques sur la spermatogénèse

Elle a été étudiée chez le rat mâle adulte, les doses utilisées correspondant aux doses moyennes chez l'homme 1970 (62)

Les altérations de la spermatogénèse sont plus ou moins étendues et importantes selon les antibiotiques : il s'agit en règle d'une diminution de l'activité mitotique des spermatogonies, et d'un blocage du processus méïotique au niveau du spermatocyte I.

Ces altérations :

- siègent en des zones limitées du testicule pour la Pénicilline G,
- sont plus étendues pour l'Oxytétracycline,
- sont plus graves et encore plus généralisées pour Gentamycine, Spiramycine, Colimycine, Framycétine et Chloramphénicol.

Le blocage de la spermatogénèse s'accompagne :

- d'une modification du métabolisme glucidique,
- et protidique au niveau de la lignée séminale.

Cette étude primitivement effectuée chez le rat est en cours chez l'homme.

b - En dehors des annexites non obstructives :

Le traitement anti-infectieux est utilisé :

- dans les azoospermies excrétoires d'origine infectieuse :

. il est toujours utile comme traitement d'appoint ainsi que nous l'avons déjà souligné,

. il n'est jamais suffisant à lui seul.

2 de nos patients ayant une azoospermie excrétoire d'origine infectieuse ont reçu seulement un traitement médical pour le moment : il s'agissait :

- pour l'un de séquelles de gonococcie : ce fut un échec,

- pour l'autre d'une tuberculose : au terme de 9 mois de traitement il est toujours azoosperme.

Bayle écrit d'ailleurs :

" Dans la tuberculose, les lésions de l'arbre génito-urinaire sont telles que le traitement aboutit presque toujours à un échec".

γ - A noter enfin que les Antibiotiques associés aux corticoïdes et à de petites doses de testostérone ont permis la guérison d'un patient ayant une orchite interstitielle bilatérale d'étiologie indéterminée et de découverte histologique; du moins sa femme est devenue enceinte ; mais nous n'avons pas eu de nouveau spermogramme.

Ainsi les anti-infectieux ont quelques indications précises en matière de stérilité masculine.

A l'évidence il faut souligner l'intérêt de leur utilisation convenable dans le traitement des infections des voies génitales afin de réaliser une prévention des complications obstructives.

2 - Le traitement des troubles neuropsychiques

en sachant faire la part dans la genèse de la stérilité,

- de ce qui revient à l'effet toxique de certains neuroleptiques, neuroanaleptiques ...

et la femme d'un de nos patients est devenue enceinte seulement après suppression des antidépresseurs (Tofranil, Pertofran que celui-ci prenait à de très fortes doses) qui a permis la normalisation du spermogramme.

- et de ce qui revient aux troubles neuropsychiques proprement dits.

Le traitement de ces troubles psychiques associé à quelques règles hygiéno-diététiques n'a rencontré parmi 6 patients :

- qu'un seul échec contre
- 2 normalisations du spermogramme (parmi ces 2 patients, l'un était devenu du fait du syndrome dépressif azoosperme).
- 3 grossesses
  ( pour 1 seule, une vérification concomitante du spermogramme a été éffectuée)

- Les 3 autres de nos dix patients ayant une stérilité d'origine neuro-psychique ont reçu conjointement au traitement à visée neurologique, d'autres drogues à visée hormonale ; nous en reparlerons.

3 - Le traitement de troubles métaboliques et nutritionnels.

Dans les causes métaboliques de stérilité masculine, le traitement spécifique de la maladie métabolique est essentiel pour le traitement de la stérilité (et parfois suffisant).

- Un de nos patients atteint d'insuffisance rénale chronique, a vu sa femme devenir enceinte après guérison par greffe rénale de son insuffisance rénale.

C'était un homme de 29 ans, appartenant à une famille de goutteux, ayant une stérilité primaire et désirant un enfant depuis 6 ans. Dans le service du Professeur Hamburger, le diagnostic est porté d'insuffisance rénale chronique par glomérulonéphrite chronique.

D'abord dialysé en septembre 1969 à janvier 1970, le patient bénéficie début 1970 d'une première transplantation rénale qui aboutit à un rejet. Une seconde transplantation est tentée en janvier 1971, le traitement post-opératoire comporte Cortancyl et Imuran.

Quelques semaines après cette seconde greffe les GUT sont < 5 US, les 17 céto à 6,5 mg/24 heures, le patient très oligosperme : $5.10^6$ spermatozoïdes:$cm^3$.

Sans aucun traitement endocrinien, 9 mois après la seconde greffe rénale qui est bien tolérée, commence une grossesse qui se déroule normalement.

Toutefois spermogramme et dosages hormonaux n'ont pu être refaits.

- Un homme atteint de <u>pancréatite chronique</u> a vu son spermogramme se normaliser :

| | | |
|---|---|---|
| $9.10^6$ spermatozoïdes/$cm^3$ | | $95.10^6$ spermatozoïdes/$cm^3$ |
| 30 % spermatozoïdes mobiles | $\longrightarrow$ | 70 % spermatozoïdes mobiles |
| 40 % spermatozoïdes | | 85 % spermatozoïdes |

lorsqu'un traitement correct de la pancréatite a été institué.

- Avec le seul régime amaigrissant et de l'Arginine, le spermogramme d'un <u>obèse</u> s'est amélioré.

- Parmi nos <u>diabétiques</u>, il est impossible d'évaluer le résultat du seul traitement antidiabètique car nos 7 patients ont reçu en même temps un traitement à visée hormonale.

A nouveau il importe de souligner qu'il faut savoir différencier, parmi ces patients ayant une stérilité secondaire à un trouble

métabolique; ce qui revient au trouble métabolique lui même d'une part et à l'effet toxique de certaines drogues utilisées dans le traitement de ces maladies métaboliques d'autre part.

Nous avons vu en effet la mise en évidence récente de la toxicité de la Colchicine sur la spermatogénèse.

Notre patient goutteux diabétique et azoospermique n'a connu aucune amélioration.

Doit-on incriminer le traitement antérieur par la COLCHICINE ?

4 - Le traitement d'intoxications

Chez un de nos patients, la seule suppression de l'alcool a été suffisante pour que 3 mois après, le spermogramme se normalise et que survienne une grossesse.

Quant au traitement des patients irradiés, il n'en est pas de curatif spécifique. Les lésions sont définitives et redoutables; insistons toutefois sur la prévention qui était possible chez certains de nos patients ....

5 - Traitements médicaux spécifiques et hormonaux. Il s'agit des gonadotrophines

A - L'hypogonadisme hypogonadotrope semble être l'indication idéale, logique du traitement par les gonadotrophines.

- nos résultats (Tableau 5)

= 5 patients ont été traités par l'association HMG + HCG et leur traitement est encore en cours.

. Dans un cas ont été vus dans l'éjaculat quelques rares spermatozoïdes de façon irrégulière au terme de 7 mois de traitement.

. Dans un autre cas au terme de 3 mois et demi de traitement sont apparus quelques spermatozoïdes.

. Chez un 3ème patient, la survenue d'une grossesse au terme d'un an de traitement vient de nous être rapportée. Nous tenons à signaler ce succès mais pour des raisons d'éloignement nous ne connaissons pas encore toute la séquence évolutive des différents spermogrammes.

= 2 patients ont été traités par HCG seules :

. l'un est resté azoosperme

. l'autre a 1,5 $10^6$ spermatozoïdes/$cm^3$.

= 1 patient e été traité par Clomiphène 4 mois, puis HCG. Il demeure azoospermique (à noter que sous Clomiphène, les caractères sexuels II s'étaient développés de façon très significative).

= 2 patients traités par les gonadotrophines n'ont pu être suivis.

(voir tableau 5 page suivante)

## TABLEAU 5 - HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES - RESULTATS THERAPEUTIQUES

| N O M | TRAITEMENT | Durée du traitement | Taille des testicules | Fonction sexuelle | Caractères sexuels II | Spermogramme sous traitement | 17 céto mg/24 h. | Autres effets | Grossesse |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DELH ..... | HMG 150 U. 3j/7<br>HCG 1500 U 3j/14 | 7 mois | ↗ | ↗ | ↗ | quelques rares spermatozoïdes de façon intermittente | | douleurs testiculaires | |
| GROS ..... | HMG 225 U 3j/7<br>HCG 1500 U 3j/14 | 12 mois | ↗ | ↗ | ↗ | 0<br>(au 4e mois du Trt) | | | Grossesse après 1 an de trait. |
| MALK ..... | HMG 150 U 3j/7<br>HCG 1500 U 2j/14 | 3 mois 1/2 | | | | 1 fois quelques rares spermatozoïdes après 3 mois de traitement | | | |
| VAL ...... | HMG 150 U 3j/7<br>HCG 3000 U 3j/14 | 6 mois | | | | 0 | | | |
| VAN ...... ▲ | HMG 225 U 3j/7<br>HCG 1500 U 3 j/14 | 3 mois | | | | 0 | 8 mg ⟶ 11 mg | | |
| COUET .... | HCG 6000 U/semaine | 3 mois | ↗ | ↗ | ↗ | $1,5.10^{6}$ sp/$cm^{3}$ | | | |
| ROL ...... | HCG 3000 U/semaine | 2 mois 1/2 | ↗ | ↗ | ↗ | 0 | | | |
| COCHET. ▲ | 1 - Clomid 200 mg/j<br>50 mg/j<br>2 - HCG 1500 U/semaine | 10 jours<br>4 mois<br>en cours | =<br>↗ | ↗<br>= | ↗<br>= | | | | |
| DEGUICHEN retard pubertaire | Clomid : 50 mg 1j/2 par 20/<br>+ Glossostérandryl 10<br>1 c. les 10 jours restants | 12 mois | | | | $5.10^{6}$ sp/$cm^{3}$<br>mobilité 5 %<br>↓<br>$29.10^{6}$ sp/$cm^{3}$<br>mobilité 40 % | | | |
| KREUTZ | Clomid<br>50 mg 5 j/7 | 3 mois | = | = | = | 0 | | douleurs mammaires | |

▲ : Syndrome Kallman

COMMENTAIRES :

Comme il est énoncé ci-dessus, la plupart de nos patients ont été traités par l'association HMG + HCG. En effet LH seule comme FSH seule sont incapables en règle d'induire une spermatogénèse convenable comme l'a montré Mancini (162, 163, 164,165) étudiant 3 patients hypophysectomisés pour adénome chromophobe : Chez de tels patients, l'administration :

a - de FSH seule, entraîne une régression des signes d'atrophie des cellules de Sertoli mais ne produit aucun changement dans la structure de la membrane basale, le diamètre des tubes séminifères, l'épithélium germinal et la glande interstitielle.

b - de LH seule entraîne :

- un développement des cellules de Sertoli,
- une diminution de la hyalinose de la membrane basale,
- une augmentation du diamètre des tubes séminifères,
- un développement de l'épithélium germinal avec apparition de spermatocytes évoluant jusqu'au stade pachytène,
- un développement des cellules de Leydig.

c - Mais il faut l'association FSH et LH pour obtenir :

- une restauration de la spermatogénèse,
- une disparition de la hyalinose membranaire,
- une normalisation des cellules de Sertoli, du diamètre des tubes,
- une différenciation concomitante des cellules de Leydig.

Malgré cette démarche logique, le pronostic fonctionnel des hypogonadismes hypogonadotropes n'est pas très favorable.

Nous n'avons obtenu nous mêmes qu'une grossesse.

- Crooke (51)

enregistre une spermatogénèse à la biopsie testiculaire de 3 de ses 5 patients, mais parmi ces 3 hommes, 2 restent azoospermes et le dernier très oligo-asthénospermique.

- Paulsen (191)

note parmi 3 patients une normalisation du spermogramme avec survenue concomitante d'une grossesse, les 2 autres patients restent azoospermes.

- Quant à Mancini (164)

chez 3 patients, il ne parvient pas à obtenir une spermatogénèse dépassant le stade de spermatocyte.

La médiocrité de ces résultats tient aux incertitudes demeurant dans la conduite du traitement :

a - Les doses thérapeutiques

ne sont pas encore bien fixées mais il semble que le rapport LH/FSH le plus satisfaisant soit > 1 (Mancini-165). Le schéma thérapeutique actuellement le plus répandu est celui proposé par Mac Léod (159) :

- HMG 75 U. 3 fois par semaine
- HCG 4000 U. 1 fois par semaine.

La question toutefois n'est pas résolue de savoir si les 2 hormones sont nécessaires à toutes les phases de la spermatogénèse.

b - En ce qui concerne la durée du traitement

Tous les auteurs s'accordent pour penser qu'elle doit être de quelques mois à quelques années : " le traitement doit durer

beaucoup plus longtemps que la durée d'un cycle normal car les premières lignées remises en route avortent souvent " (Courot et Ortavant) (50).

On peut s'étonner de trouver parmi nos patients une amélioration franche du spermogramme chez un homme traité seulement par HCG. L'explication n'est pas simple mais on peut certes toujours invoquer que l'activité FSH présente dans les préparations de HCG toujours impures jusqu'à maintenant permette une stimulation de l'épithélium germinal (191).

B - En fait l'administration de HCG seules connaît quelques indications spécifiques :

- L'eunuchisme fertile

décrit par Mac Cullagh (150), mais aucun de nos patients ne présentait ce tableau.

- Le déficit électif partiel en LH

Parmi nos stérilités dites idiopathiques un homme aux caractères sexuels secondaires normaux avait un décicit isolé en LH.

Le traitement par HCG seules a amélioré le spermogramme et permis une grossesse.

C - L'administration de HMG a peut être également une indication spécifique :

6 patients ayant une stérilité idiopathique avaient une FSH plasmatique diminuée ou à la limite inférieure de la normale alors que LH plasmatique était normale.

Ces malades ayant un déficit électif partiel en FSH sont peutêtre une indication idéale du traitement par HMG seules.

Il est encore trop tôt pour juger de nos résultats thérapeutiques.

Nous rapportons toutefois l'observation d'un de ces malades ayant une asthénospermie totale sans oligospermie : un premier traitement par HCG seules abait améliorés la mobilité (jusqu'à 30 % de spermatozoïdes mobiles à une heure) mais ce, de façon passagère. C'est alors qu'a été entrepris un traitement par l'Humégon 74 U 3 fois par semaine et nous avons obtenu jusqu'à 80 % de spermatozoïdes mobiles. Toutefois là encore l'amélioration semble instable et aucune grossesse n'a été obtenue.

## B - TRAITEMENTS NON SPECIFIQUES

Il s'agit des prescriptions faites un peu au hasard lorsque l'arsenal des traitements spécifiques est épuisé ou lorsqu'il n'y a pas de traitement spécifique.

Nous envisagerons successivement :

- les prescriptions hygiéno-diététiques,
- les gonadotrophines,
- le citrate de clomiphène,
- le cyclofénil,
- les androgènes.

### I - TRAITEMENT NON SPECIFIQUE ET NON HORMONAL

### LES PRESCRIPTIONS HYGIENO-DIETETIQUES

Elles sont toujours de bon aloi quelle que soit la stérilité en cause et quand bien même cette dernière béneficie d'un traitement propre, spécifique.

Elles comprennent :

- le port de caleçon aérés et non de slips
- les bains de siège frais 2 fois par jour
- la vie calme : 8 heures au moins de sommeil par jour,
  : abstention d'alcool, tabac, thé, café,
- sédatifs mineurs à dose filée,
- tonifiants type arginine, vitamines, ATP, plus ou moins associés à des androgènes, voire à des extraits thyroïdiens à petites doses.
- rythme mesuré des rapports :
  un rythme de 2 rapports sexuels hebdomadaires est habituellement conseillé (J. Cohen - 46).

Si les rapports trop fréquents risquent d'appauvrir le sperme, en contre partie il y a une limite supérieure à la continence. En effet comme l'écrit A. NETTER "si la continence est trop longue, dépasse 6 à 7 jours, le sperme vieillit et risque de perdre une partie de sa mobilité. Toute une série d'expériences démontrent l'altération du pouvoir fécondant du sperme lorsqu'il vieillit. On se réfèrera avec fruit aux travaux d'Orgebin Crist et à ceux de Glover : lorsque par ligature épididymaire on empêche un nouvel apport spermatique, le vieillissement du sperme entraîne une diminution de la proportion des ovocytes fécondés ; parmi ceux qui sont fécondés, il y a diminution du nombre des oeufs implantés ; parmi les implantés, une diminution de la proportion des naissances à terme ; (tout cela bien que les spermatozoïdes aient une morphologie normale").

A ce rythme idéal des rapports sexuels, on pourra adjoindre le conseil d'un coït interrompu : cette méthode dite de l'éjaculat fractionné repose sur le fait que dès 1942, Mac Léod et Hotchkiss montraient sur 30 éjaculats d'homme normaux que la première fraction contenait 76 % de l'ensemble des spermatozoïdes.

Amelar et Hotchkiss 1965 (16) ont de plus constaté que la mobilité des spermatozoïdes était plus grande dans la première portion que dans le sperme total dans 57 % des cas.

Il est bien évident que cette technique coïtale ne saurait être entreprise qu'après vérification de la qualité des 2 portions de l'éjaculat d'autant qu'il arrive, rarement toutefois, que la seconde portion de l'éjaculat soit la plus riche !

Nos résultats

Sur 40 patients ayant une stérilité secrétoire et dont la femme est devenue enceinte 9 n'ont fait que suivre ces prescriptions hygiéno-diététiques.

. Parmi les cryptorchidies (38 patients), 3 grossesses (sur 5 au total) ont été obtenues avec ce seul traitement .

- L'un des patients (28 ans) avait :

    - une stérilité I connue depuis 2 ans 1/2
    - un testicule oscillant (fausse cryptorchidie)
    - un volume testiculaire normal
    - une oligospermie modérée (9,5 $10^6$ spermatozoïdes par $cm^3$), sans asthénie ni tératospermie
    - des GUT augmentées
    - une FSH plasmatique normale, une LH plasmatique très augmentée ( ↗↗), des 17 céto normaux
    - une fraction (A + E) sous Dectancyl abaissée
    - la grossesse est survenue 5 mois après la première consultation. Il n'avait été prescrit que des bains frais et le port de caleçons.

- Le second (30 ans) avait :

    - une stérilité I
    - une cryptorchidie opérée vers l'âge de 9 ans
    - un volume testiculaire sensiblement normal
    - une oligospermie oscillant entre 0,4 et $9.10^6$ spermatozoïdes/$cm^3$ sans asthénospermie ni tératospermie.
    - des- GUT normales.

La grossesse est survenue 3 mois après la consultation. Il n'avait été donné que des conseils hygiéno-diététiques et des vitamines.

- Le troisième (37 ans) avait :

    - une stérilité I
    - une cryptorchidie bilatérale non traitée avec des testicules encore en permanence à l'orifice externe du canal inguinal
    - des testicules = 3/4 N.

. une oligospermie modérée de 6 à $9.10^6$ spermatozoīdes/$cm^3$ avec une très discrète asthénospermie et tératospermie,

. des 17 céto normaux.

Le traitement a comporté arginine, thyroīde et testostérone à faibles doses pendant 6 mois.

Dans aucun de ces trois cas nous n'avons eu de spermogramme concomitant de la survenue de la grossesse !

. Parmi les varicocèles (60 patients) 8 malades ont reçu ce seul traitement.

- 2 ont obtenu une grossesse

- chez un patient :

La grossesse est survenue après 2 mois de traitement par l'arginine.

Le spermogramme initial comportait essentiellement une asrhénospermie (45 % F. mobiles) et une tératospermie (50 % F. normales), sans oligospermie.

La stérilité n'était connue que depuis un an.

- chez l'autre, au traitement par l'arginine avait été associé le conseil d'un coīt fractionné.

Le spermogramme initial montrait 6,4 $10^6$ sz/$cm^3$ avec 35 % de f. mobiles.

Un an plus tard, dans la 1ère fraction existait $18,10^6$ sz/$cm^3$ avec 40 % f. mobiles, 55 % f. normales avec encore 45 % d'anomalies de la tête sont 10 % de formes éffilées.

- 2 ont eu une simple amélioration de leur spermogramme

1 fois, seulement du nombre

1 fois du nombre de la mobilité et du % de formes normales.

Il s'agissait d'un varicocèle bilatéral, le seul amélioré parmi nos patients.

- 4 n'ont retiré aucune amélioration de ce traitement.

. Parmi les stérilités idiopathiques (60 patients)

Sur 12 patients dont la femme est devenue enceinte, 4 ont seulement bénéficié de prescriptions hygiéno-diététiques, mais chez aucun d'entre eux il n'y a eu de spermogramme de contrôle.

Pour l'un, grossesse après 3 mois d'arginine seule.

Pour 2 autres, grossesses après arginine + extraits thyroïdiens :

- chez l'un, une grossesse normale puis une trisomie C
- chez l'autre une F.C.S.

Pour le 4ème, grossesse après 45 jours de traitement par méthyltestostérone 10, un jour sur deux pendant 45 jours.

Il faut noter encore que 2 patients ayant une stérilité idiopathique ont obtenu une amélioration du spermogramme sans grossesse :

- l'un avec de l'arginine
- l'autre avec ATP et neurostimulants.

## II - TRAITEMENT NON SPECIFIQUES ET HORMONAUX :

### 1 - Les gonadotrophines (Tableau 6)

En dehors des hypogonadismes hypogonadotropes et des carences électives partielles en gonadotrophines, seules conditions où le traitement par HMG et par HCG trouve une indication spécifique, 15 de nos patients ont bénéficié de ce traitement par les gonadotrophines, choisi souvent de façon quelque peu arbitraire en pensant que "l'admi-

nistration de gonadotrophines humaines peut stimuler la spermatogénèse et donc améliorer le nombre de spermatozoïdes et/ou leur qualité chez les hommes hypogonadiques oligospermes et chez les malades présentant une réponse insuffisante à la stimulation gona dotrophique normale".

Chez ces 15 patients ont été obtenues

- 3 grossesses (avec amélioration concomitante du spermogramme)
- 1 amélioration du spermogramme sans grossesse.

. 8 malades ont été traités par HMG + HCG

- 4 avaient une stérilité idiopathique et aucun d'entre eux n'a été amélioré
- 1 avait un varicocèle et ce traitement a été entrepris 9 mois après l'intervention, son effet a été nul
- 3 avaient une cryptorchidie et une amélioration du spermogramme portant sur le nombre et la mobilité a été obtenue chez l'un d'eux qui avait 37 ans, une cryptorchidie opérée à l'âge de 7 ans et une insuffisance leydigienne.

. 2 malades ont été traités par HMG seules

Il s'agissait de stérilités d'origine psychique.

Dans un cas, le traitement a été entrepris après échec de la méthyl testostérone et du cyclofénil, à raison de 75 unités 2 fois par semaine pendant 12 semaines. Il s'est avéré inefficace.

Dans le second cas au contraire, pour des doses sensiblement voisines est survenue une amélioration du spermogramme (nombre) et une grossesse concomitante.

. 5 malades ont été traités par HCG seules :

- 2 avaient un varicocèle, avec chez l'un une insuffisance leydigienne. Le traitement fut un échec.

- 1 avait une stérilité d'origine psychique. La fonction leydigienne était normale. Le traitement fut entrepris après échec de l'arginine et des extraits thyroïdiens à raison de 5000 unités/semaine pendant 3 mois et entraîna une normalisation du spermogramme avec survenue d'une grossesse mais il y eut une F.C.S. précoce et le spermogramme se détériora secondairement.

Un traitement par gardénal et cyclofénil puis par arginine, permit une restoration du spermogramme et la venue de 3 autres grossesses dont 2 seulement allèrent à terme.

- 2 avaient une stérilité idiopathique.

L'un a vu son spermogramme se détériorer aux dépens de la mobilité au terme d'un traitement de 4.500 unités par semaine pendant 2 mois.

Chez l'autre après plusieurs cures de 6 semaines de HCG à raison de 2000 unités tous les 4 jours (dose totale reçue : 340.000 unités en 9 mois), l'azoospermie initiale a fait place à un spermogramme normal :

$45.10^6$ sz/$cm^3$

30 % formes mobiles à 3 heures

qui a permis une grossesse.

La fonction leydigienne était normale du moins les 17 cétostéroïdes normaux.

Il existait à la biopsie une répression sertolienne dans un grand nombre de tubes et une hyalinisation très importante.

Il ressort de ces observations que bien souvent le résultat thérapeutique était imprévisible. Un point mérite toutefois d'être souligné :

le traitement par HCG seules est volontiers préconisé, dans l'insuffisance leydigienne (Netter 183).

Nous ne pouvons apporter aucun argument objectif pour ou contre cette indication.

Quoiqu'il en soit le traitement par HCG seules nécessite une surveillance étroite car Maddock et Nelson 1952 (23) étudiant les effets de fortes doses de HCG sur le testicule humain normal constatent que 5000 unités 3 fois par semaine pendant 7 à 9 semaines provoquent une augmentation des 17 cétostéroïdes et des oestrogènes urinaires ainsi qu'une forte hyperplasie leydigienne et de sévères lésions des tubes séminifères.

Nous-mêmes avons observé comme cela a été dit ci-dessus une détérioration su spermogramme chez un de nos patients.

( voir tableau N° 6 page suivante)

## TABLEAU 6 - TRAITEMENT NON SPECIFIQUE PAR LES GONADOTROPHINES

| CAUSE | Nombre de patients traités par HMG + HCG | HMG | HCG | Grossesses (amélioration du spermogramme constatée de façon concomitante) | Amélioration du spermogramme (sans grossesse) | Effet nocif sur le spermogramme |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cryptorchidie | 3 | | | 0 | 1 Nb + Mob. | 0 |
| varicocèle | 1 | | | 0 | 0 | 0 |
| Idiopathique | 4 | | | 0 | 0 | 0 |
| Psychique | | 2 | | 1 ( Nb ) | 0 | 0 |
| Varicocèle | | | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Idiopathique | | | 2 | 1 (Nb + Mob.) | 0 | 1 (Mob.) |
| Psychique | | | 1 | 1 (Nb + Mob.) | | |
| | 15 patients | | | 3 Grossesses | 1 amélioration sans grossesse | 1 altération du spermogramme |

2 - Le citrate de clomiphène

a - Nos résultats (tableaux 7 et 8)

27 de nos patients ayant reçu ce traitement ont pu être suivis.

. Il s'agissait :

- d'un traitement de 3 à 12 mois, souvent en cures de 6 semaines à 3 mois séparées par un mois de repos

- la posologie oscillant entre 25 et 50 mg/jour.

. Ont été obtenues :

- 11 améliorations du spermogramme dont 2 suivies de grossesse

- 4 portant sur le nombre, 4 sur la mobilité, 3 sur le nombre et la mobilité des spermatozoïdes.

Parmi les cryptorchidies :

Sur 7 patients suivis : 1 amélioration du spermogramme (Nombre et mobilité). Il s'agissait d'un homme de 30 ans ayant :

- une stérilité primaire
- une cryptorchidie bilatérale opérée
- des testicules de volume normal
- des GUT normales
- des 17 céto normaux

Sous clomiphène prescrit 3 mois, le spermogramme est passé :

de $1{,}9.10^6$ Sz/$cm^3$

à $55.10^6$ Sz/$cm^3$ avec 40 % de formes mobiles
38 % de formes normales

Parmi les varicocèles :

Sur 4 patients suivis : 2 améliorations du spermogramme

Dans un cas, amélioration du nombre et de la mobilité.

Après un traitement de 3 mois, entrepris après échec de simple prescriptions hygiéno-diététiques, complété par l'intervention qui a continué d'améliorer le spremogramme.

Dans l'autre cas :

Amélioration de la seule mobilité après un traitement de 2 mois entrepris 15 mois après intervention.

L'épouse de ce patient a débuté une grossesse 5 jours après le début de ce traitement. Cette grossesse ne peut être mise sur le compte du clomid.

Pour les 2 patients non améliorés, le traitement a été institué, pour l'un après échec de l'intervention, pour l'autre après échec de l'intervention et du cyclofénil.

Parmi les 7 patients ayant une stérilité sécrétoire d'origine indéterminée et traitée par le clomid

3 améliorations du spermogramme dont 1 avec grossesse.

La grossesse est survenue chez l'épouse d'un homme dont le spermogramme avait été altéré par le cyclofénil. Le clomid a été prescrit en cures de 6 semaines. La 3ème cure a dû être interrompue en raison d'une impuissance.

La grossesse est survenue en début de la 4ème cure, conjointement à une amélioration du spermogramme portant sur le nombre.

Les 2 améliorations simples du spermogramme concernaient seulement la mobilité. L'une a cessé à l'arrêt du traitement.

Parmi 2 patients traités, ayant uns stérilité d'origine toxique (imprégnation éthylique)

- 1 échec
- 1 amélioration du spermogramme portant sur le nombre.

L'azoospermie de ce patient fait place à $1,2.10^6$ sz/$cm^3$.

Parmi 2 patients diabétiques

- 1 échec succédant à un échec du cyclofénil,
- 1 succès portant sur la mobilité

Il s'agissait d'un diabète juvénile sévère.

1 patient ayant une rectocolite hémorragique, après échec de l'arginine, a vu son nombre de spermatozoïdes augmenté sous clomiphène au terme de 4 mois de traitement.

Parmi 2 patients ayant des séquelles d'orchite :

- 1 amélioration du spermogramme portant sur le nombre et la mobilité. Après une cure de 6 semaines à raison de 25 mg/j.

Ce spermogramme passe de $3,5.10^6$ sz/$cm^3$ avec 20 % sz mobiles
à $46.10^6$ sz/$cm^3$ avec 30 % sz mobiles

Mais après arrêt du clomiphène, le spermogramme retombe à sa valeur initiale. Une reprise du clomid entraîne une nouvelle amélioration du nombre et de la mobilité permettant une grossesse.

- Un retard pubertaire :

a eu un très beau résultat (amélioration du nombre au terme de 12 mois de traitement.

Le chiffre des spermatozoïdes passe de

$5.10^6$ à $29.10^6$ avec 40 % de mobilité.

Par contre un hypogonadisme hypogonadotrope est resté azoosperme.

Quelques uns de nos patients ont bénéficié de dosages de FSH et LH plasmatique avant puis pendant la traitement par le clomiphène. (Tableau 9)

Une augmentation significative de FSH plasmatique a été observée dans 3 cas sur 9.

Un seul de ces 3 patients a vu son spermogramme s'améliorer.

Une augmentation apparente de LH plasmatique a été notée chez un seul patient sur 7 passant d'une valeur de base nulle à une valeur oscillant entre 8,25 et 22,50 mUI/ml. Cette variation toutefois n'était pas statistiquement significative. Le spermogramme s'est amélioré chez ce patient. Le taux de FSH n'a pas significativement varié.

(Voir tableaux 7, 8 et 9 pages suivantes)

## TABLEAU 7 - TRAITEMENT PAR LE CLOMID

| Cause de la stérilité | Nb. de patients traités par Clomid | Nb. de grossesses (amélioration du spermogramme constatée de façon concomitante | Amélioration du spermogramme sans grossesse | Aggravation du spermogramme | Autres effets |
|---|---|---|---|---|---|
| Cryptorchidie | 7 | 0 | 1 : Nb + mob. | 0 | 0 |
| Varicocèle | 4 | 0 | 2 : 1 Nb + mob.<br>1 mob. | 0 | 0 |
| Idiopathique | 7 | 1 (Nb) | 2 : mob. | 0 | Impuissance transitoire |
| Toxique | 2 | 0 | 1 : Nb | 0 | 0 |
| Métabolique | 2 diabète<br>1 RCH | 0<br>0 | 1 : mob.<br>1 : Nb | 0<br>0 | 0<br>0 |
| Orchite | 2 | 1 (Nb + mob) | 0 | 0 | 0 |
| Retard pubertaire | 1 | 0 | 1 : Nb | 0 | 0 |
| Hypogonadisme hypogonadotrope | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 27 | 2 | 9 | 0 | 0 |

TABLEAU 8

AMELIORATION DU SPERMOGRAMME SOUS CLOMID

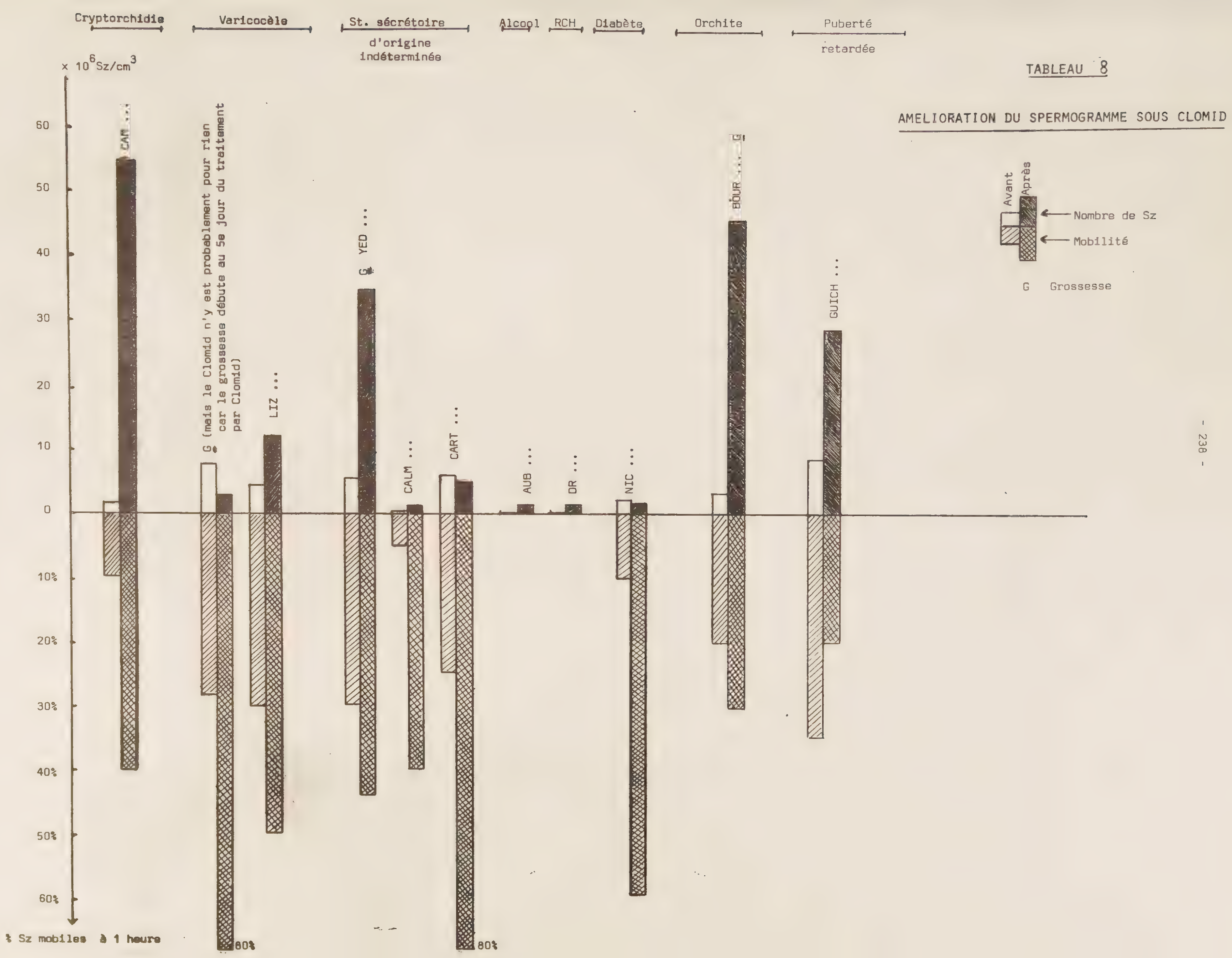


**TABLEAU 9 - VARIATIONS DE FSH PLASMATIQUE SOUS CLOMIPHENE**

NS = VARIATION NON SIGNIFICATIVE
S = VARIATION SIGNIFICATIVE

| N O M · Cause de la stérilité | THOM ... varicocèle | JAH ... varicocèle | CART ... idiopathique | YEDI ... idiopathique | SALL ... idiopathique | FER .... cryptorchidie | LUC .... cryptorchidie | HAR .... cryptorchidie | ROE .... cryptorchidie |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FSH m UI/ml Avant traitement | 9,66<br>6,72 | 2,8 | 3,08<br>3,99<br>2,31 | 4,76<br>4,62<br>5,95<br>5,60<br>5,11<br>1,96<br>4,48 | 8,68<br>9,80<br>4,76<br>3,78<br>5,88<br>5,60<br>10,08<br>12,04<br>15,12 | 15<br>13,6<br>13,6 | 18<br>21,4<br>16,2<br>20,6<br>18,6 | 6,3<br>9,2<br>8,4<br>9,2<br>4,6<br>14,4<br>11,4<br>10,4<br>10,8 | 13,2<br>2,3<br>4,3<br>6,5<br>9,3<br>25,5<br>20,6 |
| Dose de Clomid en mg/j | 25 | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 | 50 | 25 | 25 |
| FSH en mUI/ml sous traitement — 1er mois | 5,60<br>16,80 | 2,4 | 6,65<br>6,65<br>6,02 | 4,4 | 10 | 25,6<br>21 | 24,6<br>36,4 | | 10,4<br>12,4 |
| 2ème mois | 5,60<br>28 | 5,2 | | 4,4 | | | 22 | | |
| 3ème mois | | | | | | | | | |
| 4ème mois | | | | | | | | 9,4<br>11,6<br>19<br>22,2 | |
| Signification de la variation | NS | NS | S > 1 %<br>F = 39,21<br>Snedecor | NS | NS | S > 5 %<br>F = 25,83<br>Snedecor | NS | S > 5 %<br>F = 6,55<br>Snedecor | NS |

COMMENTAIRES

- La posologie que nous avons adopté est de 25 à 50 mg/jour et la durée du traitement assez longue : de plusieurs semaines.

Ceci repose sur les travaux de Heller C.G. 1969 (108)

Ce dernier étudiant chez 13 hommes normaux l'action de doses variables de clomiphène pendant des périodes de 2 à 12 mois a constaté :

- qu'à doses faibles (50 mg/jour) la concentration des spermatozoïdes du sperme est nettement augmentée, alors

- qu'à fortes doses (400 mg/jour) elle diminue rapidement,

- et qu'à dose intermédiaire (100 à 200 mg/jour) la réponse est variable, inchangée, augmentée ou diminuée.

- Enfin les modifications spermatiques peuvent être retardées ; il a fallu ainsi attendre parfois 2 mois pour qu'elles apparaissent lors dutraitement à faibles doses.

La comparaison de notre pourcentage d'amélioration (37 %) avec celui d'autres auteurs est très difficile car les résultats énoncés varient beaucoup de l'un à l'autre :

- Si Junck E.C. 1964 - (123) enregistre une élévation importante de la spermatogénèse chez 2/3 de ses 28 patients oligospermiques,

- et Potts I.F. 1968 (194) sur 20 cas d'oligospermies, 13 améliorations avec augmentation de la mobilité et diminution du nombre de spermatozoïdes anormaux.

- par contre Mroueh A. 1967 (178) sur ses 15 hommes stériles n'observe aucune amélioration clinique et même l'oligospermie s'aggrave dans 4 cas.

Nous n'avons pour notre part jamais observé d'aggravation.

Les résultats très variables tiennent au fait que les indications du clomiphène en matière de stérilité masculine restent mal définies.

Le dosage des gonadotrophines sériques permettra peut être d'approcher le problème de plus près.

En effet le clomiphène augmente la sécrétion endogène des gonadotrophines humaines (à condition que l'appareil hypothalamopituitaire soit fonctionnel) comme l'ont montré :

- BARDIN C.W. 1967 (19)
- SANTEN R.S. 1971 (205)
- CHRISTIANSEN P. 1972 (40)

Nous avons personnellement observé ce fait chez 3 de nos patients seulement.

C'est à ce titre qu'a été tentée son utilisation dans le traitement des stérilités masculines.

Pour certains auteurs :

- FAIMAN C. et RYAN R.J. 1968 (75)
- PETERSEN N.T.Jr. et coll? 1968 (193)
- HELLER C.G. 1969 (108)
- WIELAND R.G. 1972 (251)

l'augmentation de LH serait porportionnellement plus importante que celle de FSH.

Si bien que pour NETTER A. 1972 (183) les indications du clomiphène seraient proches de celles des gonadotrophines chorioniques et il faut noter que 2 de nos patients améliorés (1 grossesse, 1 amélioration du spermogramme dans grossesse) avaient une insuffisance leydigienne.

Quant à LUNENFELD et KATZ 1972 (145) ils adoptent l'attitude suivante :

- l'absence d'élévation du taux des gonadotrophines pourrait indiquer un faible stockage hypophysaire rendant le traitement par le clomiphène irrationnel.

- Une divergence dans l'augmentation FSH/LH permettrait de prévoir des résultats peu favorables par modification du rapport naturel FSH/LH.

- Par contre une élévation parallèle de FSH et LH serait de bon augure.

3 - Le cyclofénil

a - Nos résultats :

49 patients ont bénéficiée de ce traitement.

- La posologie était de 200 à 600 mg/jour.
  Cures discontinues.
  Durée du traitement de 2 mois à 1 an.

- Ont été obtenus les résultats suivants :

α - une grossesse dans 6 cas

. 2 cryptorchidies
. 2 stérilités métaboliques
. 1 stérilité d'origine neuro-psychique
. 1 stérilités idiopathique.

L'amélioration du spermogramme n'a pu être constatée que dans 4 de ces 6 cas, amélioration portant :

- une fois sur le nombre des spermatozoïdes
- une fois sur la mobilité
- une fois sur le nombre et la mobilité
- une fois sur le nombre de spermatozoïdes et le pourcentage de formes normales.

β - Une amélioration du spermogramme sans grossesse dans 7 cas portant :

- 4 fois sur le nombre
- 1 fois sur la mobilité
- 1 fois sur le % de formes normales
- 1 fois sur la mobilité et le % de formes normales.

Il s'agissait :

- d'une cryptorchidie
- d'une stérilité d'origine métabolique
- de 5 stérilités idiopathiques.

γ - Une aggravation du spermogramme

Dans 8 cas portant :

- 5 fois sur le nombre
- 2 fois sur la mobilité
- 1 fois sur le nombre et la mobilité.

COMMENTAIRES :

L'efficacité du cyclofénil dans le traitement de la stérilité masculine n'est pas encore fermement établie.

Pour certains auteurs C. Pelissier 1972 (192) l'effet sur le nombre paraîtrait le plus intéressant, l'action sur la mobilité semblerait négligeable.

Le mode d'action de cet oestrogène faible est encore mal connu mais il semble d'après les travaux de C. Pelissier, D. Millet et A. Netter (192) étudiant les variations de FSH et LH avant et après ce traitement sur 7 malades (qu'englobe d'ailleurs notre série) qu'il exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de FSH.

En effet alors qu'il n'y a aucune variation significative de LH, dans 3 cas le taux de FSH a baissé précocement ou tardivement, qu'il ait été au départ normal, un peu supérieur à la normale ou franchement augmenté.

Ainsi le cyclofénil pourrait être indiqué dans certains cas de stérilité où FSH est augmentée.

Il faut remarquer toutefois qu'aucun des patients ayant des GUT augmentées ou FSH augmentée et ayant bénéficié de ce traitement n'a eu une amélioration de son spermogramme.

4 - Les androgènes

a - La testostérone

à faible dose, est très souvent utilisée comme traitement d'appoint.

b - Par contre aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement d'androgènes à fortes doses.

C'est Heller et al en 1950 qui les premiers ont décrit (106) le phénomène de rebond après administration de testostérone à fortes doses. (Les auteurs prescrivent actuellement un traitement de 10 semaines comportant 1 injection I.M. de 200 mg d'Oenantate de testostérone toutes les trois semaines et 20 mg/jour per os de Norethandrolone). Ce traitement exercerait une action de freinage sur le testicule et après une phase d'azoospermie transitoire, la spermatogénèse reprendrait à l'arrêt de la thérapeutique et aboutirait à la formation d'un sperme de mailleure qualité en nombre de spermatozoïdes, et/ou en mobilité, et/ou en pourcentage de spermatozoïdes normaux. Le délai nécessaire à cette amélioration serait d'environ 2 ans.

Cette thérapeutique a donné de très bons résultats entre les mains de certains auteurs et la dernière publication de Heller en juillet 1972 (201) concernant ce traitement, rapporte une amélioration du spermogramme dans 67 % des cas (sur 163 patients) et la survenue d'une grossesse dans 41 % des cas.

Peu de traitements en matière de stérilité masculine peuvent se vanter de tels succès.

Toutefois il semble qu'il ait été observé par certains une azoospermie définitive, c'est pourquoi aucun de nos patients n'a reçu ce traitement.

TRAITEMENT PAR LE CYCLOFENIL

| Cause de la stérilité | Nb de patients traités par le Cyclofenil | Nombre de grossesses (Amélioration concomitante du spermogramme) | Amélioration du spermogramme sans grossesse portant sur ↗ Nb ↘ Mob | Aggravation du spermogramme portant sur Nb et/ou Mob. | Autres effets |
|---|---|---|---|---|---|
| Cryptorchidie | 9 | 1 (Mob ↗)<br>1 grossesse survenue 10 jours après début du traitement. Responsabilité du Cyclofénil ? | 1 (Nb) | 3 { 1 Nb<br>2 Mob. | 1 : ↘ libido |
| Varicocèle | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Idiopathique | 21 | 1 (pas de spermogramme de contrôle) | 5 (Nb : 2<br>(Mob. : 1<br>(F. Normales) 1<br>(Mob. et F. Nor. 1 | 2 : Nb | 0 |
| Orchite | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Azoospermie excrétoire (en traitement complémentaire de la | 3 | 0 | 0 | 1 : Mob + Nb<br>8 : Nb | 0 |
| Métabolique | 6<br>(diabète) | 2 { 1 : Nb ↗<br>1 : Nb ↗<br>+<br>% sz Nx ↗ | 1 : Nb | 0 | 0 |
| Psychique | 2 | 1 Nb ↗<br>+ Mob ↗ | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 49 | 6 | 7 | 8 | 1 |

| C A S | F S H AVANT TRAITEMENT | DOSE DE CYCLOFENIL | F S H APRES TRAITEMENT | | | | | SIGNIFICATION DE LA VARIATION |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 mois | 2 mois | 3 mois | 4 mois | 5 mois | |
| BO ... | 6,79 - 10,22 | 200 mg/j | 7 | | | | | NON SIGNIFICATIF |
| BU ... | 4,06 - 6,79 | 200 mg/j | 2,24* | 2,66* | 2,52* | | | $p < 0,05$ |
| CO ... | 18,90 - 29,75 | 400 mg/j | 27,30 | | 25,85 | 8,75 | | $p < 0,01$ |
| LE ... | 21 - 36,95 | 200 mg/j | 23,1 | 24,85 | | | | NON SIGNIFICATIF |
| PA ... | 33,95 - 45,50 | 200 mg/j | 30,80 | 31,50 | 41,30 | | | NON SIGNIFICATIF |
| RE ... | 6,30 - 9,66 | 200 mg/j | 8,26 | 7,49 | 7 | 5,18 | 5,95* | $p < 0,05$ |
| YE ... | 4,62 - 5,95 | 200 mg/j | 4,48 | | | | | NON SIGNIFICATIF |

F S H en milli UI/Ml dosages effectués par le Professeur FRANCHIMONT

Valeurs normales chez l'homme 4,14 ± 2,69 mUI/ml

d'après C. PELISSIER, D. MILLET, A. NETTER } 1972 (192)

Tels sont les résultats thérapeutiques observés parmi nos patients.

Se reporter aux Tableaux XII et XIII reproduits en fin de thèse.

# CHAPITRE IV

# PRONOSTIC

35,8 % des patients ont tiré bénéfice de leur traitement.

En effet, nous avons constaté :

- 44 paternités (50 grossesses)

16,8 %, donc, de nos patients ont obtenu que leur femme devienne enceinte.

- 50 améliorations du spermogramme (sans qu'il y ait pour le moment de grossesse en cours).

Ce qui fait un pourcentage de 19.

Ces chiffres sont très encourageants.

Nous avons tenté de dégager quelques éléments du pronostic.

1 - A l'évidence, comme nous l'avons déjà souligné, la cause de la stérilité est un éléments majeur du pronostic selon qu'elle est justiciable ou non d'un traitement spécifique.

a - Les meilleurs pourcentages de paternité ont été obtenus (par ordre décroissant) avec :

- les stérilités d'origine psychique : 60 %
  d'origine métabolique : 28 %
- les annexites non obstructives : 28 %
- le varicocèle : 18,4 %

Toutes causes qui bénéficient de traitement spécifique .

b - Toutefois, 2 causes de stérilité bénéficient d'un traitement spécifique et restent malgré tout de pronostic réservé.

- Les hypogonadismes hypogonadotropes car le schéma thérapeutique par les gonadotrophines est encore mal précisé du fait de notre ignorance en matière de physiologie testiculaire.

- Les azoospermies excrétoires, parmi lesquelles si nous avons observé un pourcentage appréciable d'amélioration du spermogramme, aucune paternité n'a été obtenue.

α - Aucune paternité n'a été obtenue :

dans les : - dysgénésies gonadiques avec anomalies chromosomiques
- les dysplasies germinales
- les séquelles de radiothérapie.

Toutes causes qui ne bénéficient d'aucun traitement.

β - Quant au taux de paternité de l'orchite et de la cryptorchidie, 2 causes fréquentes de stérilité ne bénéficiant pas de traitement spécifique, il est respectivement de 13,3 % et 13 %.

2 - L'âge :

n'a pour Netter A. 1972 (183) aucune valeur pronostic et nos constatations actuelles concordent.

Nous avons fait une appréciation du pourcentage de grossesse et d'amélioration du spermogramme avant et après 35 ans :

| | Avant 35 ans (sur 192 patients recensés) | Après 35 ans (sur 52 patients recensés) |
|---|---|---|
| Grossesse | 33 soit 17 % | 8 soit 15 % |
| Amélioration du spermogramme | 32 soit 16 % | 9 soit 17 % |

3 - Le caractère primaire I ou secondaire II de la stérilité

- ne semble pas non plus avoir de valeur pronostic.

- En effet parmi les stérilités II qui sont au nombre de 19, 3 patients ont vu leur épouse devenir enceinte soit 15,7 % de grossesse.

Ce qui est peu différent du pourcentage de grossesses relevé sur la totalité des patients (16,8 %).

Ceci est en désaccord avec les constatations de C. Alexandre 1971 (12) pour lequel les stérilités II seraient de meilleur pronostic que les stérilités I.

4 - La taille des testicules

- Si de très petits testicules sont toujours un élément de mauvais pronoctic,

- toutefois des testicules inférieurs à la normale ne sont pas incompatibles avec une amélioration,

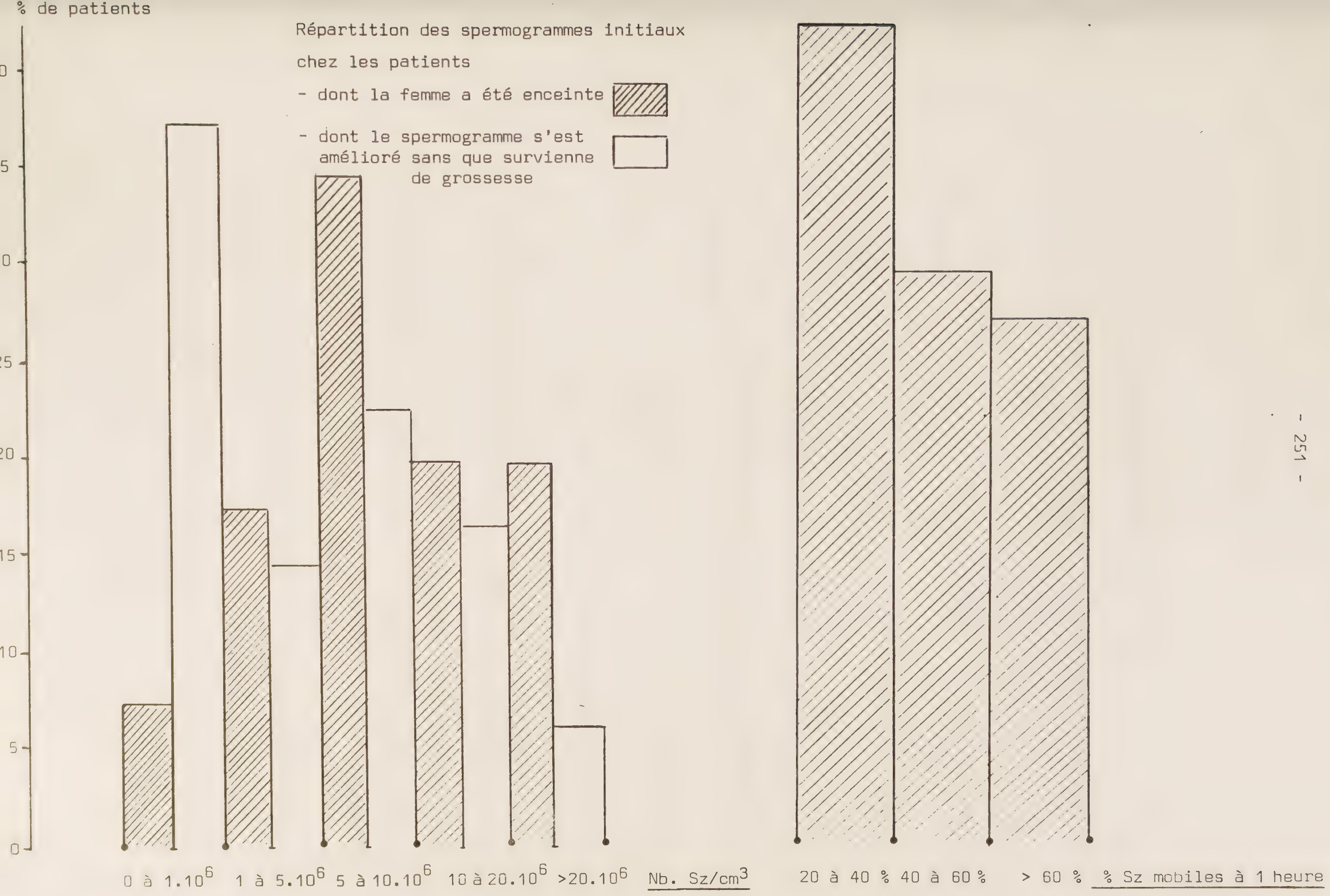
- et l'on constate parmi nos patients améliorés que seulement la moitié environ (tant amélioration simple que survenue de grossesse) ont 2 testicules de volume normal.

5 - Le spermogramme

- L'importance de l'oligospermie initiale ne semble pas être un facteur pronostic important (exception faite pour l'azoospermie : car si 11 azoospermes sur 77 ont obtenu une amélioration du spermogramme sans grossesse soit 14 %, 1 seul azoosperme a obtenu une grossesse soit 1,2 %. L'azoospermie est donc toujours de facteur pronostic).

- L'importance de l'asthénospermie ne semble pas être un facteur pronostic important.

( cf. tableau page suivante)


% de patients
Répartition des spermogrammes initiaux
chez les patients
- dont la femme a été enceinte
- dont le spermogramme s'est amélioré sans que survienne de grossesse
25
20
15
10
5
0
0 à 1.10^6
1 à 5.10^6
5 à 10.10^6
10 à 20.10^6
>20.10^6
Nb. Sz/cm^3
20 à 40 %
40 à 60 %
> 60 %
% Sz mobiles à 1 heure

6 - La biopsie testiculaire

Le stade le plus élevé de la spermatogenèse rencontré sur les coupes à une importance essentielle.

Parmi les patients dont la femme est devenue enceinte 100% avaient un $S_2 \geqslant 5$ (c'est-à-dire que le stade de la spermatidogénèse était atteint).

Parmi les patients dont le spermogramme s'est amélioré sans grossesse, 7 % seulement avaient un $S_2 < 5$.

7 - Importance des gonadotrophines

- Un taux de GUT augmenté est toujours un élément de mauvais pronostic.

Le pourcentage de paternité, parmi les patients ayant des GUT augmentés (49) est de 6 %.

- La même remarque vaut pour FSH plasmatique. Le pourcentage de paternité parmi les patients ayant FSH plasmatique augmentée ↗ (38) est de 10 %, et si sur ces 38 patients on considère les 23 patients ayant une FSH très augmentée ( ↗↗ ), il devient nul.

Tels sont les principaux éléments pronostic que nous avons pu dégager de l'étude de nos 262 stérilités.

Il faut rapprocher de ce problème celui des GROSSESSES ANORMALES.

- Sur 49 grossesses, obtenues, 9 grossesses furent anormales : soit 18,4 %

dont 1 grossesse molaire
1 grossesse extra-utérine
6 F.C.S. précoses
1 enfant porteur d'une trisomie C.

- La fréquence des grossesses anormales rapportée au chiffre de grossesses obtenues est variable selon les causes :

. maxima dans les stérilités idiopathiques : 38 %
. notable dans les cryptorchidies : 20 %
  dans les causes psychiques : 22 %
. moindre dans le varicocèle : 8 %
. nulle dans autres causes.

Nous avons tenté d'apprécier l'importance de la tératospermie chez les hommes à l'origine d'une grossesse anormale.

On remarque qu'en chiffre absolu, le nombre de grossesses anormales est plus important quand le pourcentage de spermatozoïdes normaux est < 50 %.

Toutefois la population est trop petite pour une appréciation statistique.

Ce problème est tout à fait intéressant, non encore résolu, mais déjà soulevé notamment par :

- A. NETTER 1963 (183 bis)
- A. MONTAGNANI et M. de LUCA 1969 (174)

qui étudient 180 couples où sont survenues des grossesses anormales (soit interruption, soit mort néonatale).

Sur 180, 155 maris soit 86 % ont un taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux (entre 35 et 81 % de formes anormales).

- DIANE MOORE SMITH
- CHIKAYOSKI OURA
- LUCIANO ZARBONI

} 1969 (175)

qui ont observé la fertilisation d'oeufs de souris par des spermatozoïdes défectueux structuralement.

- ALICINO R. 1967 (13)

qui étudie le rôle de la teratospermie dans l'étiopathogénie de la grossesse molaire.

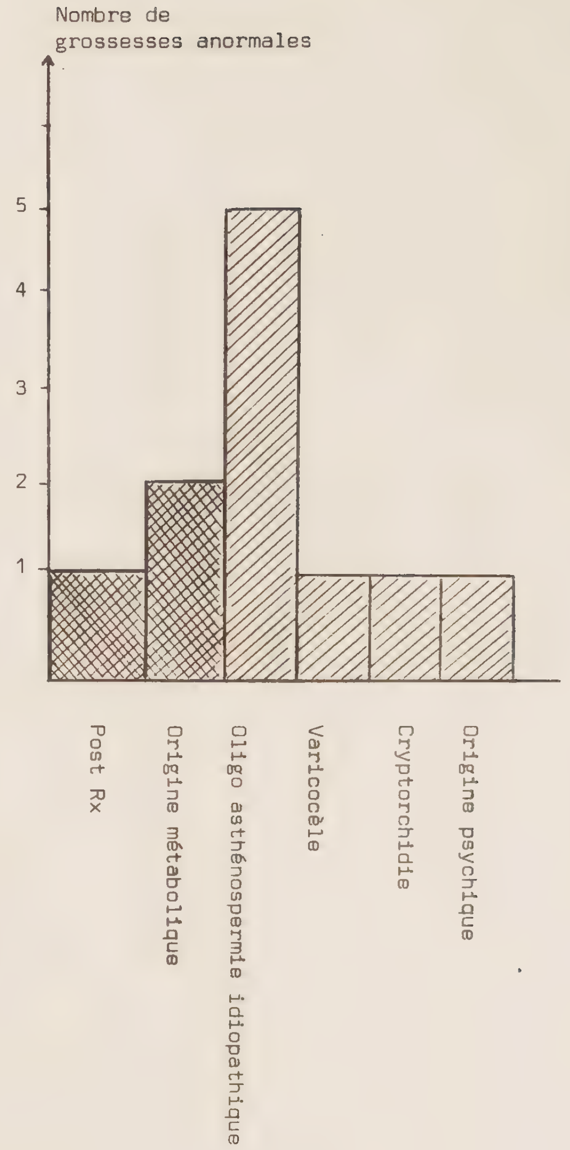
Si les spermatozoïdes anormaux ont véritablement un pouvoir fécondant, il est essentiel de surveiller la tératospermie au cours du traitement des stérilités masculines.

Seule l'augmentation du chiffre de spermatozoïdes normaux a un intérêt. Il serait désolant de risquer de provoquer une grossesse anormale par augmentation du pourcentage des spermatozoïdes malformés.

## TERATOSPERMIE ET GROSSESSES ANORMALES

| % Spermatozoïdes normaux | Nombre de couples à grossesse anormale (cause de la stérilité) | Type de la grossesse Anormale | Traitement | Total des couples |
|---|---|---|---|---|
| > 75 | 1 - Origine psychique<br>1 - Cryptorchidie<br>1 - Oligo asthénospermie idiopathique | FCS (2)<br>FCS<br>FCS | Gardénal + H C G<br>Cyclofénil<br>Thyroïde - Testo - HCG - Prednisone | 3 |
| 75 - 50 | 1 - Oligo asthénospermie idiopathique | GEU | 0 | 1 |
| 50 - 25 | 3 - Oligo asthénospermies idiopathiques<br>1 - *Origine Métabolique | 1 môle<br>1 FCS<br>1 trisomie C<br>FCS | 0<br>Arginine + thyroïde<br>Arginine + thyroïde<br>0 | 3 + 1 * |
| 25 - 0 | 1 - Varicocèle<br>1 - * post Rx<br>1 - * Origine Métabolique | FCS<br>FCS + enfant malf.<br>FCS (2) | intervention<br>0<br>0 | 1 + 2 * |

* Grossesse anormale survenue avant la 1ère consultation dans le service.



CHAPITRE V

# DEDUCTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

- De nombreux auteurs ont tenté depuis plusieurs années à partir de cas pathologiques d'établir des corrélations entre l'activité spermatogénétique et stéroïdogénique testiculaire et l'activité gonadotrophinique hypophysaire.

- Le fait est connu de longue date qu'il existe une relation inverse entre le taux des GUT et l'état de la spermatogénèse.

(MOTTRAM J.C. et CRAMER W - 1923 (177)
Mac CULLAGH D.R. et SCHNEIDER I. - 1940 (147)
Mac CULLAGH E.P. - 1948 (148)
HELLER C.G. - 1952 (107) )

Ainsi a-t-il été remarqué depuis longtemps qu'il existe une augmentation des GUT dans les orchites atrophiantes, dans le syndrome de Klinefelter et après castration.

Plus nouvelles sont les notions encore partiellement hypothétiques apportées par Johnsen - 1967 - 1970 - (119 - 121). Selon cet auteur :

- le dernier stade de la spermatogénèse (celui de la spermiation comportant la maturation des spermatozoïdes, et dévolu à la cellule de Sertoli (Fawcett 1969 - (76) ) serait déterminant dans le feed-back testiculo-hypophysaire et il serait le seul stade de la spermatogénèse à intervenir.

- on pourrait imaginer un mécanisme d'auto-entretien de l'hypospermatogénèse faisant intervenir plusieurs feed-back entre glande interstitielle, tubes séminifères et centres hypothalamo hypophysaires gonadotropes.

ETUDE DE CORRELATIONS SUR 45 DE NOS PATIENTS

D. MILLET 1973 (173), sur 45 des stérilités secrétoires primitivement testiculaires présentées dans ce travail, a étudié par une méthode d'analyse en composantes principales normées les corrélations existant entre 13 paramètres.

. La cause de la stérilité chez les 45 malades qui ont été l'objet de cette étude était :

- un varicocèle G ou bilatéral : 14 cas,
- une cryptorchidie uni ou bilatérale, opérée ou non : 8 cas,
- un diabète : 4 cas,
- une anomalie caryotypique non klinefelterienne : 2 cas,
- un éthylisme chronique : 1 cas,
- une lèpre : 1 cas,
- une maladie de Steinert : 1 cas,
- Dans 13 cas la stérilité était idiopathique.

. Les paramètres comportaient :

= 8 paramètres histologiques :

- $H_1$ : hyalinose tubulaire,
- $C_1$ : sclérose interstitielle,
- $M_1$ : épaississement de la membrane basale des tubes séminifères,
- $S_1$ : stade le plus souvent rencontré de la spermatogénèse,
- $S_2$ : avance maximale de la spermatogénèse,
- $S_3$ : richesse en cellules germinales,
- $G_1$ : développement de la glande interstitielle,
- $V_1$ : degré de sclérose vasculaire.

= 5 paramètres biologiques :

- FSH plasmatique
- LH plasmatique
- Sp : spermogramme (nb de $S_z/mm^3$)
- GUT : gonadotrophines urinaires totales
- 17 C.S. : 17 cétostéroïdes.

. L'analyse en composantes principales se fait sur la matrice des corrélations 2 à 2 de chacun des paramètres.

Pour un échantillon de 45 individus

- 2 paramètres sont déclarés dépendants l'un de l'autre (avec un risque d'erreur < 5 p. 100) si leur coefficient de corrélation dépasse 0,2875 (Fischer et coll.)

- Cette corrélation peut être directe, positive, les 2 paramètres variant dans le même sens.

- Elle peut être inverse, négative, les 2 paramètres variant en sens inverse.

L'analyse se fait sur des données préalablement transformées :

- Une 1ère transformation est faite pour obtenir des données numériques à partir des paramètres qualitatifs.

- Une seconde transformation (normalisation) est effectuée ensuite pour pouvoir comparer les valeurs numériques dans des systèmes d'unités différents.

Résultats :

- Le taux moyen de FSH plasmatique (8,14 ± 7,46 mUI/ml) est à la limite supérieure des valeurs normales (4,14 ± 2,69 mUI/ml).

- Il en va de même pour le taux de LH plasmatique : 21,46 ± 11,35 mUI/ml alors que les valeurs normales sont de 13,13 ± 9,14 mUI/ml.

- Le tableau ci-contre objective les corrélations obtenues entre les différents paramètres.

a - <u>Corrélations entre les paramètres histologiques</u> :

Les différents paramètres de la spermatogénèse $S_1$,$S_2$, $S_3$, présentent :

= Une corrélation positive entre eux :

. $S_1$ et $S_2$
. $S_2$ et $S_3$

= Une corrélation positive entre $S_3$ et $V_1$ (le degré de sclérose vasculaire) ce qui ne manque pas d'étonner.

= Une corrélation négative :

. avec la hyalinose tubulaire ($S_1$ et $H_1$)
. avec l'épaisseur de la membrane tubulaire ($S_2$ - $S_3$ et $M_1$)

Autrement dit le développement de la spermatogénèse et l'altération membranaire évoluent en sens inverse.

b - <u>Corrélations entre les paramètres histologiques et le spermogramme</u> (Sp)

= Il existe : une corrélation positive entre $S_1$, $S_2$ et Sp

= une corrélation négative entre Sp et la hyalinose tubulaire $H_1$ .

c - <u>Corrélations entre les paramètres hormonaux</u>

= Il existe une corrélation positive entre les gonadotrophines :

GUT et FSH
GUT et LH
FSH et LH

= Une corrélation négative entre :

• les gonadotrophines (GUT, FSH, LH) et 17 CS.

d - <u>Corrélations entre paramètres hormonaux, histologiques, et spermogramme</u> :

= FSH et GUT sont :

• En corrélation négative avec Sp (et nous avons à nouveau retrouvé cette corrélation négative en étendant la population à 54 patients : r = 0.3128)

• En corrélation positive avec :

la hyalinisation tubulaire $H_1$,
l'épaisseur membranaire $M_1$,
le développement de la glande interstitielle $G_1$.

= LH est en corrélation positive avec la sclérose interstitielle $C_1$.

= Les 17 cétos sont reliés négativement à la hyalinisation $H_1$.

( voir tableau page suivante)

*TABLEAU 1* - PARAMETRES UTILISES POUR L'ANALYSE EN COMPOSANTS PRINCIPALES

*Paramètres anatomo-pathologiques :*

H1 : hyalinisation tubulaire.
C1 : sclérose interstitielle.
M1 : épaisseur des membranes tubulaires.
S1 : avance moyenne de la spermatogenèse.
S2 : avance maximale de la spermatogenèse.
S3 : richesse en cellules germinales.
G1 : développement de la glande interstitielle.
V1 : degré de l'altération vasculaire.

*Paramètres biologiques :*

FSH plasmatique.
LH plasmatique.
SP : spermogramme (nombre de spermatozoïdes/mm3).
GUT : gonadotrophines urinaires totales.
17-CS : 17-cétostéroïdes.

*TABLEAU II* - MATRICE DE CORRELATION

Nombre de paramètres : 13. Nombre de patients : 45 - Corrélations significatives (p <0,05- supérieures à 0,2875.

| | *H1* | *C1* | *M1* | *S1* | *S2* | *S3* | *G1* | *V1* | *FSH* | *LH* | *SP* | *GUT* | *17-CS* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| H1 ...... | 1,0000 | | | | | | | | | | | | |
| C1 ...... | -0,1662 | 1,0000 | | | | | | | | | | | |
| M1 ...... | 0,6896 | -0,1730 | 1,0000 | | | | | | | | | | |
| S1 ...... | -0,3872 | -0,0386 | -0,3552 | 1,0000 | | | | | | | | | |
| S2 ...... | -0,2498 | 0,0030 | -0,4040 | 0,8459 | 1,0000 | | | | | | | | |
| S3 ...... | -0,1757 | 0,1135 | -0,3458 | 0,2571 | 0,3406 | 1,0000 | | | | | | | |
| G1 ...... | -0,0212 | 0,1243 | -0,0029 | -0,2627 | -0,2015 | -0,0638 | 1,0000 | | | | | | |
| V1 ...... | 0,0536 | 0,1529 | 0,0451 | 0,1575 | 0,1840 | 0,3237 | 0,0040 | 1,0000 | | | | | |
| FSH ..... | 0,5220 | -0,0314 | 0,4101 | -0,5331 | -0,5110 | -0,0877 | 0,3265 | -0,0809 | 1,0000 | | | | |
| LH ...... | 0,2379 | 0,3099 | 0,2144 | -0,1394 | -0,2077 | -0,0560 | -0,1428 | 0,0549 | 0,3431 | 1,0000 | | | |
| SP ...... | -0,3083 | 0,1073 | -0,2472 | 0,5085 | 0,5082 | 0,2133 | -0,2314 | -0,0260 | -0,3546 | -0,0891 | 1,0000 | | |
| GUT ..... | 0,3445 | 0,0619 | 0,3357 | -0,4795 | -0,4044 | 0,0741 | -0,0106 | -0,2041 | 0,5464 | 0,3142 | -0,2167 | 1,0000 | |
| 17-CS ... | -0,3856 | -0,0379 | -0,1021 | 0,2303 | 0,1949 | -0,1064 | 0,1116 | 0,0802 | -0,3418 | -0,3229 | 0,2752 | -0,3680 | 1,0000 |

# D I S C U S S I O N

A - Ces corrélations tendent à montrer qu'il existe un (feed back négatif-régulation par rétroréaction) entre spermogramme d'une part et FSH d'autre part.

- Ceci a déjà été exposé par de nombreux auteurs :

. Johnsen 1970 (120 - 121)
. Rosen et Weintraub 1970 (199)
. Kolodny 1972 (130)
. Wieland 1972 (251)
. Kjessler 1973 (étude portant sur 643 patients)(126)

- Mais toutefois ne fait pas l'unanimité :

. Léonard 1972 (142)
. de Kretser (133)

- La régulation de la sécrétion de LH par contre semble sans relation avec la spermatogénèse tout au moins directement.

= tant chez le rat ou la souris adulte où il a été possible de faire conjointement des dosages de gonadotrophines pituitaires et des destructions électives de l'épithélium germinal par des substances toxiques :

. Cadmium (14)
. Nitrofurazone (186)

ou par la réalisation de cryptorchidies expérimentales (234 - 240)

= que chez l'homme où cette étude a été effectuée chez des patients consultant pour stérilité :

. Wieland 1972 (251)

- Rosen and Weintraub 1971 (199)
- Millet et Netter 1972 (173)

Encore faut-il signaler que Kolodny 1972 (130) et B. Kjessler 1973 (126) trouvent une corrélation inverse entre LH et spermogramme.

B - Le rapport étroit entre FSH d'une part, spermogramme et stade évolutif de la spermatogénèse, d'autre part, fait présumer d'un système unissant l'activité spermatogénétique à la sécrétion de FSH et partant, d'une substance messagère à l'appareil hypothalamo pituitaire et de l'état fonctionnel des tubes séminifères.

Un inhibiteur de FSH serait produit dans les tubes concurramment à la spermatogénèse : l'INHIBINE.

- Son existence est soupçonnée depuis plus de 30 ans (Mc Gullagh 1952).

- Mais ni sa nature chimique,

ni le site où elle serait produite n'ont été identifiés de façon certaine.

a - La nature chimique de l'inhibine

Chez le rat adulte, l'augmentation de LH et FSH après castration est prévenue par l'injection journalière de Propionate de Testostérone ou de Benzoate d'oestradiol (GAY : 1971) (89).

1 - L'inhibine pourrait donc être un oestrogène :

- Le fait est maintenant établi que le testicule secrète des oestrogènes.

= En effet le taux d'oestradiol dans la veine spermatique est 10 fois supérieur au taux du sang veineux périphérique (travail de Scholler R. et de Netter A. (212) ).

= Plaide également en ce sens la manque de corrélation entre les réponses androgèniques et oestrogéniques après stimulation testiculaire par l'HCG sous freinage surrénalien par la dexamethazone (Johnsen 1971 (122) ), épreuve mise au point par Jayle et coll. 1958 (117).

Ce manque de corrélation entre réponses androgèniques et oestrogéniques sous HCG a également été retrouvé par R. Scholler 1972 (211) étudiant au cours de cette épreuve les taux plasmatiques d'oestrone, oestradiol, oestriol et de testostérone.

• L'effet hypophyso-inhibiteur des oestrogènes sur la secrétion des gonadotrophines a été mis en évidence chez l'homme par Swerdlof 1968 (239).

- Kulin et Reiter 1972 (134) obtiennent chez des hommes normaux, avec 42 γ d'éthinyl oestradiol/jour un freinage portant électivement sur FSH tandis que LH reste normale.

- C. Pelissier et coll 1972 (192) ont noté chez un certain nombre d'oligoasthénospermes ayant reçu du cyclofenil,qui est un oestrogène faible,une diminution élective de FSH plasmatique.

- Chez un patient récemment étudié dans le service du Pr. Netter A. (95) et qui avait une gynécomastie, existait une sécrétion oestrogènique d'origine testiculaire anormalement élevée. Le taux de FSH était bas, le taux de LH normal.

- Chez les patients oligo et azoospermes le taux d'oestradiol libre dans le plasma seminal est significativement plus bas que chez les hommes normaux (Tea, Grenier, Scholler 1972) (242).

L'ensemble de ces constatations plaide en faveur oestrogènique de cette inhibine encore hypothétique.

2 - Par contre, la constatation par D. Millet 1972 (173) d'une corrélation inverse entre hyalinose et 17 céto, ainsi qu'entre FSH et 17 céto serait un argument en faveur de sa nature androgénique; mais ...

- Kolodny 1972 (130) n'a pas retrouvé de corrélation entre FSH et testostérone.

- Swerdlof 1968 (239) ne modifie pas le taux de FSH plasmatique chez des hommes recevant 20 mg/jour pendant 6 jours de Fluoxymestérone alors qu'il effondre le taux de LH.

b - Le site et le mode de production de l'inhibine

- Pour Johnsen 1970 (120)

Seul le dernier stade de la spermatogénèse comportant la maturation des spermatozoïdes interviendrait dans le feed back testiculo-hypophysaire et en faveur de cette hypothèse plaident également les travaux de Franchimont et Millet.

- Franchimont P. et Millet D. 1972 (85) après étude de 56 patients constatent que le taux de FSH plasmatique ne s'élève que si le stade de spermatide n'est pas atteint (stade 5 de notre classification) ou si la spermiogénèse est peu développée.

FSH n'agit donc vraisemblablement que sur les derniers stades de la seprmatogénèse (Steinberger 1971 (236) ) et est partant incapable de restaurer à elle seule la spermatogénèse chez un hypophysectomisé (Mancini 1971) (165).

Son point d'impact se situe au niveau des cellules de Sertoli, en effet :

Chez l'homme hypophysectomisé, la FSH pure administrée seule n'a aucun effet sur la spermatogénèse mais restaure les cellules de Sertoli (165).

Surtout après injections intraveineuses, chez le rat, de gonadotrophines marquées par la ferritine, FSH se fixe électivement dans le cytoplasme sertolien alors que LH montre une accumulation prédominante dans les cellules de Leydig - (Castro 1970) (36).

- Pour ce qui est du mécanisme par lequel les spermatozoïdes exerceraient leur influence sur le taux des gonadotrophines, plusieurs hypothèses ont été formulées :

* 1ère hypothèse - Johnsen 1964 (120)

Les corps résiduels provenant de la libération des spermatozoïdes à partir des spermatides sont riches en globules graisseux qui contiendraient une inhibine.

* 2ème hypothèse - Johnsen (121)

Le contact des spermatozoïdes induit une modification des cellules de Sertoli telle que ces cellules produisent un inhibiteur hypophysaire.

- Brökelmann en 1963 (28) observe chez le rat une modification structurale indiquant une stéroïdogénèse dans les cellules de Sertoli en même temps que s'effectue la spermatogénèse.

- Il y a plusieurs arguments en faveur de cette capacité de stéroïdogénèse des cellules de Sertoli.

. Certains détails ultrastructuraux permettent d'assigner aux cellules de Sertoli un rôle dans le métabolisme des stéroïdes : ce sont la présence d'un réticulum endoplasmique lisse, d'inclusions pigmentaires et de vacuoles lipidiques. Mais manquent les mitochondries à crêtes tubulaires si bien que ce ne sont probablement pas des cellules stéroïdogéniques au sens plein du terme (Mazucca 1971 (168) ).

. Les tubes séminifères de rat en incubation sont capables :

de transformaer le progestérone en testostérone et androstènedione (Hall 1969) (100)

d'effectuer une importante conversion :

de DHA en testostérone et androstène dione

de $\Delta_5$ Androstène diol en testostérone (Dufau 1971) (70).

de synthétiser à partir de la pregnenolone de la testostérone d'une part, des dérivés prepane et pregnène d'autre part (Lacy et Pettit 1970) (136).

. Lacy et al (1965) (135) ont isolé chez le rat de l'oestrone et de l'oestriol, à partir des lipides accumulés en grande quantité dans les cellules de Sertoli après destruction de la spermatogénèse par irradiation. Des oestrogènes ont également été mis en évidence dans les cellules de Sertoli par Lofts 1968 (144).

Il est enfin bien connu que le taux d'oestrogènes aumente sous HCG, ce qui constituerait un argument en faveur de leur origine leydigienne ! (Maddock 1952) (160)

Si toutefois, les cellules de Sertoli sont capables d'utiliser un précurseur venu des cellules de Leydig pour une synthèse d'oestrogènes, l'argument en faveur d'une origine exclusivement Leydigienne des oestrogènes testiculaires ne tient plus.

Il apparaît donc au terme de cette argumentation, que les cellules de Sertoli sont très probablement la source d'une production stéroïdienne. Bien qu'elles manquent de 3 β ol deshydrogénase et soient par conséquent incapables de stéroïdogénèse de novo (Hall 1969) (100), peut être transforment-elles un stéroïde venant des cellules de Leydig en "stéroïd inhibine" (de la même façon que chez la femme les cellules de la granulosa incapables de stéroïdo-synthèse de novo sont capables d'élaborer des oestrogènes à partir de précurseurs venus de la thèque interne : Johnsen 1970 (120) ).

= Lacy 1970 (136) tente de combiner les deux premières hypothèses concernant le mode de production de l'inhibine

. Les corps résiduels seraient phagocytés par les cellules de Sertoli.

. Les corps résiduels transporteraient à la fois information et matériel aux cellules de Sertoli qui fabriqueraient ainsi "l'inhibine stéroïde".

. Les cellules de Sertoli auraient un taux basal faible de production de l'inhibine qui augmenterait lorsque la maturation des spermatozoïdes et la libération des corps résiduels surviendraient.

Les cellules de Leydig seraient peut être le précurseur du stéroïde de base et rappelons que si le cholestérol tritié ne peut franchir la membrane tubulaire, par contre pregnenolone, progestérone et testostérone ont un très bon accès aux tubes séminifères (Parvinen 1970) (190).

C - L'insuffisance leydigienne est peut être le maillon intermédiaire de l'autoentretien de l'hypospermatogénèse

α - Sa fréquence

- est grande dans les stérilités secrétoires,
- elle a été soulignée par Kolodny 1972 (130)
  de Krester 1972 (133)
- nous-mêmes dans notre série constatons parmi les stérilités secrétoires d'origine phériphérique.

a - une diminution des 17 cétostéroïdes

dans 57 % des stérilités d'origine métabolique
54 % des séquelles d'orchite
18 % des cryptorchidies
17 % des stérilités idiopathiques
14 % des varicocèles.

b - une diminution de la fraction : androstérone + étiocholanolone - sous freinage surrénalien par le Dectancyl

dans 100 % des cryptorchidies
100 % des stérilités idiopathiques
63 % des varicocèles

c - une diminution de la testostérone plasmatique

dans 80 % des cryptorchidies
50 % des stérilités idiopathiques
11 % des varicocèles.

β - Le rôle de l'altération de la spermatogénèse dans la génèse de l'insuffisance leydigienne

L'insuffisance endocrinienne est peut être secondaire à l'altération tubulaire déterminant un auto-entretien des perturbations testiculaires selon le schéma suivant emprunté à D. Millet et Netter A. (1972) (173) :

- L'altération germinale provoque une élévation de FSH

- L'augmentation de FSH provoque une hyperplasie leydigienne : en faveur de cette notion plaide la corrélation positive entrevue par Millet D. entre FSH et glande intertitielle (alors qu'aucune corrélation n'a été retrouvée entre LH et glande intertitielle).

- Cette hyperplasie leydigienne (que nous avons retrouvée dans 47 % des varicocèles, 50 % des anomalies gonosomiques non klinefelterienne, 20 % des orchites, 20 % des stérilités idiopathiques, 18 % des cryptorchidies ) n'est pas fonctionnelle comme le laisse supposer l'absence de corrélation entre 17 cétos et glande interstitielle (D. Millet).

L'existence, concomitante de lésions tubulaires et d'une hyperplasie leydigienne sans élévation concomittante de la sécrétion androgénique ( qui est parfois même diminuée) a déjà été rapportée dans le syndrome de Klinefelter et dans les hypogonadismes d'origine testiculaire (Decourt 1961 (57) - Johnsen 1967 (119) - Hudson 1970 (112) - Iturizza 1969 (115) ). Il n'y a pas, comme l'a montré Steinberger 1970 (235) in vitro, de parallélisme entre le développement apparent du tissu leydigien et ses capacités secrétoires.

- L'hyperplasie leydigienne n'est pas fonctionnelle, peut être parce que le rapport LH/FSH est perturbé.

Dans les hypogonadismes d'origine testiculaire les plsu graves, FSH s'élève plus que LH ; Le rapport LH/FSH s'abaisse (D. Millet (173) - B. Kjessler (126) ).

- L'insuffisance de la sécrétion leydigienne provoque à son tour un effet nocif sur la spermatogénèse.

γ - Le rôle de l'insuffisance leydigienne dans l'altéra- de la spermatogénèse.

- Une fonction leydigienne normale et partant, une bonne androgénisation sont indispensables à une bonne spermatogénèse (Tonutti 1955 (245).

- D'ailleurs :

= Pour Kolodny 1972 (130) il existerait une corrélation positive entre testostérone et spermogramme, et pour Millet D. une corrélation négative entre 17 cétos et hyalinose; (et pour ce même auteur le coefficient de corrélation trouvé entre les 2 paramètres 17 CS et spermogramme (0,2752) est très proche du coefficient de corrélation significatif (0,2875) ).

= Expérimentalement chez le rat, la testostérone est capable à elle seule de restaurer la spermatogénèse encore qu'il y ait une réduction de 20 à 30 % du nombre de cellules germinales (Clermont et Harvey 1967 (43).

= Pour Steinberger 1971 (236) le point d'impact de la testostérone se situerait au niveau de la division réductionnelle et de la spermatidogénèse.

- Toutefois on ne peut manquer de rappeler :

= que les eunuques de Mac Cullag en dépit d'une insuffisance leydigienne majeure ont une spermatogénèse quasi normale (Johnsen 1967 (119) - Kjessler 1972 (124).

= que de Krestser 1972 (133) n'a trouvé de corrélation ni entre 17 cétos et spermogramme ni entre testostérone et spermogramme.

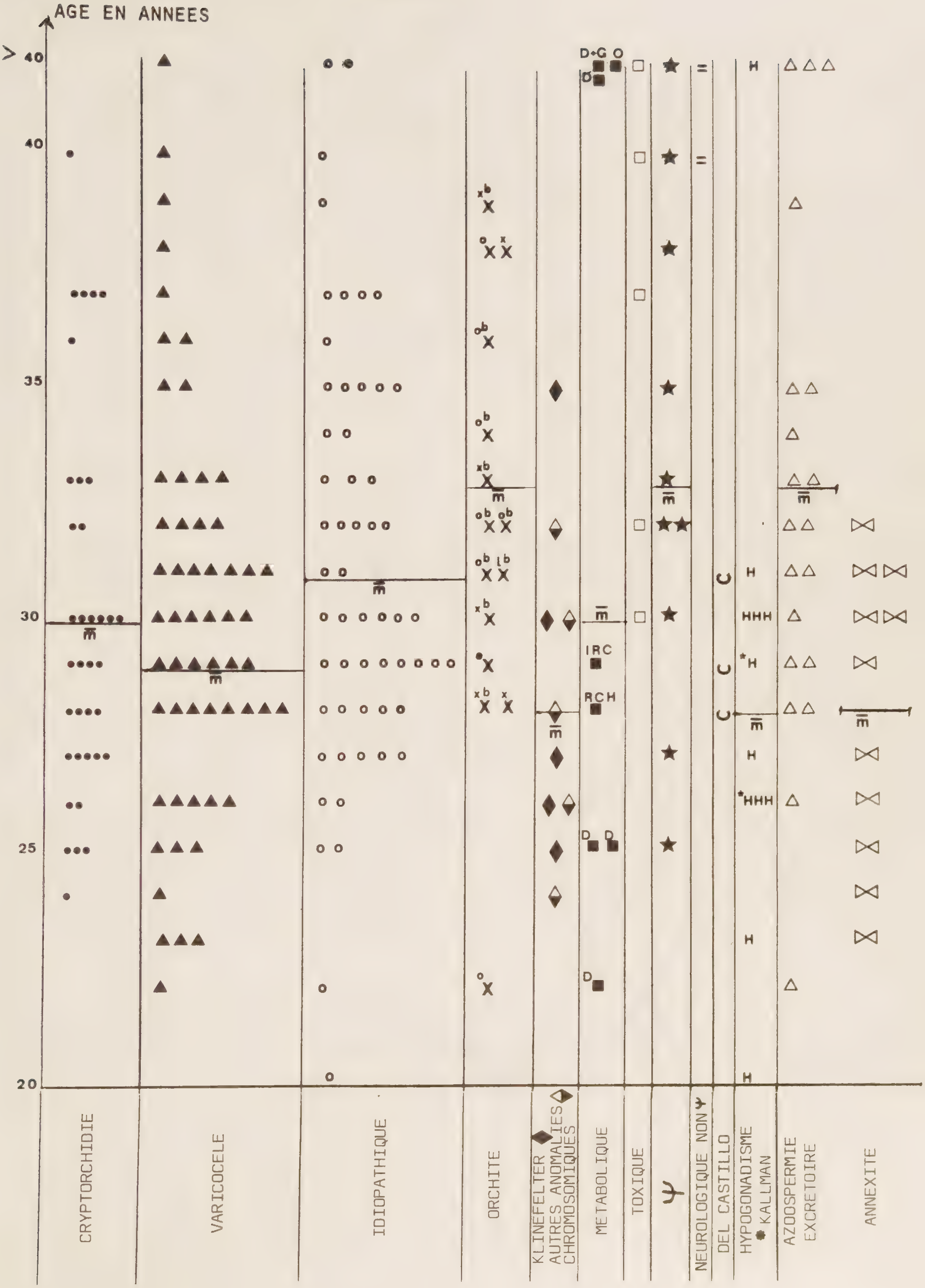
- Ce serait par l'intermédiaire de la secrétion androgénique qu'elle détermine (D. Millet : corrélation négative entre LH et 17 CS ; Kolodny : corrélation négative entre LH et testostérone) que LH stimulerait la spermatogénèse.

Ceci a récemment été mis en évidence grâce aux anticorps anti LH (Talaat 1971) (241) et à la cyprotérone (Neuman 1970) (184).

# LEGENDE COMMUNE A TOUS LES TABLEAUX

- ● Cryptorchidie
  - ●$^{u}$ Cryptorchidie unilatérale
- ▲ Varicocèle
  - ▲$^{u}$ Varicocèle unilatéral
- O Stérilité idiopathique
- X Séquelles d'Orchite
  - $^{L}$X Lèpre
  - $^{o}$X O. Ourlienne
    - $^{ob}$X Orchite ourlienne bilatérale
  - $^{x}$X Orchite d'origine indéterminée
    - $^{xb}$X Orchite d'origine indéterminée et bilatérale
- ◆ Klinefelter
- ◇ Autres Anomalies Gonosomiques
- ■ Stérilité d'origine métabolique
  - $^{D}$■ Diabète
  - $^{D+G}$■ Diabète + goutte
  - $^{O}$■ Obésité
  - $^{RCH}$■ Rectocolite hémorragique
  - $^{PC}$■ Pancréatite chronique
  - $^{IRC}$■ Insuffisance Rénale chronique
- □ Stérilité d'origine toxique ou RX
- ★ Stérilité d'origine psychique
- = Stérilité d'origine neurologique non psychique
- ∪ Del Castillo
- H Hypogonadisme Hypogonadotrope — $^{*}$H = Syndrome de Kallman-de Morsier
- △ Azoospermie excrétoire
- ⋈ Annexite

TABLEAU I


AGE EN ANNEES
> 40
40
35
30
25
20
D+G O
IRC
RCH
CRYPTORCHIDIE
VARICOCELE
IDIOPATHIQUE
ORCHITE
KLINEFELTER
AUTRES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES
METABOLIQUE
TOXIQUE
Ψ
NEUROLOGIQUE NON Ψ
DEL CASTILLO
HYPOGONADISME
KALLMAN
AZOOSPERMIE EXCRETOIRE
ANNEXITE

## TABLEAU II

x 10^6 Sz/cm^3
> 20
20
15
10
5
2
1
0
Cryptorchidie
Varicocèle
Idiopathique
Orchite
Klinefelter
Autres anomalies Chromosomiques
Métabolique
Toxique
Psychique
Neurologique non
Del CASTILLO
Hypogonadisme
Azoospermie Excrétoire
Annexite

## TABLEAU II BIS

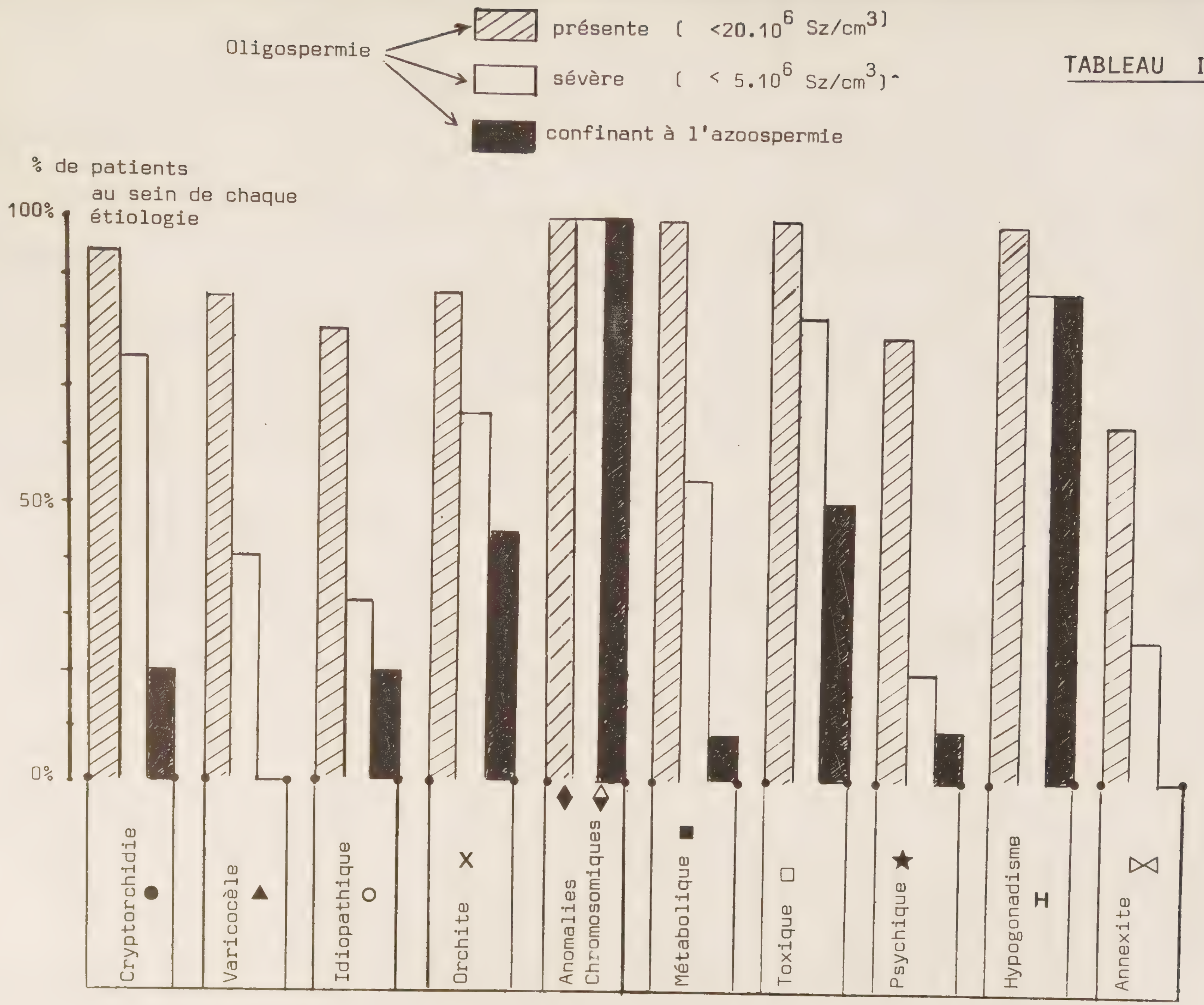
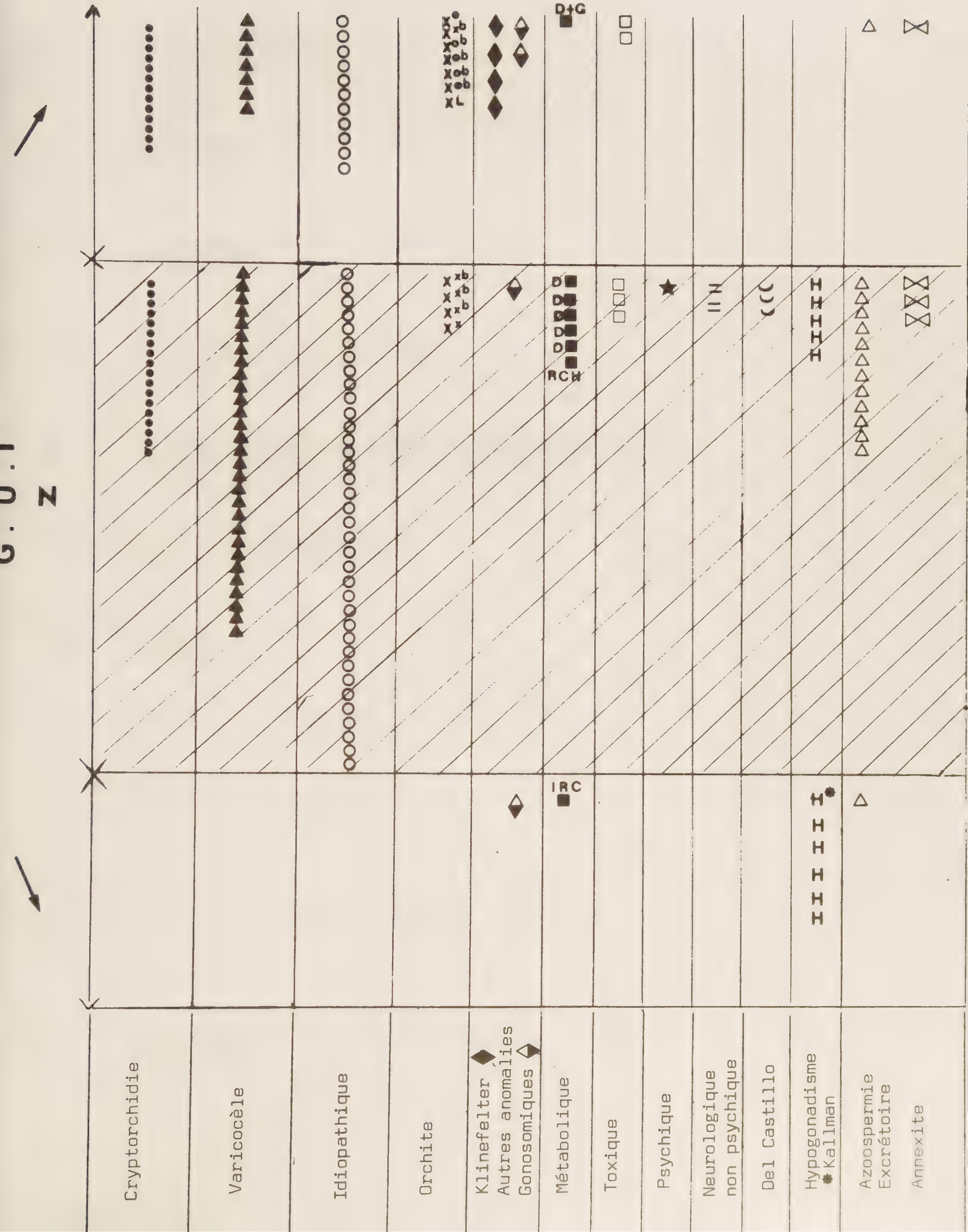


TABLEAU III


D+G
RCH
IRC
Cryptorchidie
Varicocèle
Idiopathique
Orchite
Klinefelter
Autres anomalies
Gonosomiques
Métabolique
Toxique
Psychique
Neurologique
non psychique
Del Castillo
Hypogonadisme
* Kallman
Azoospermie
Excrétoire
Annexite

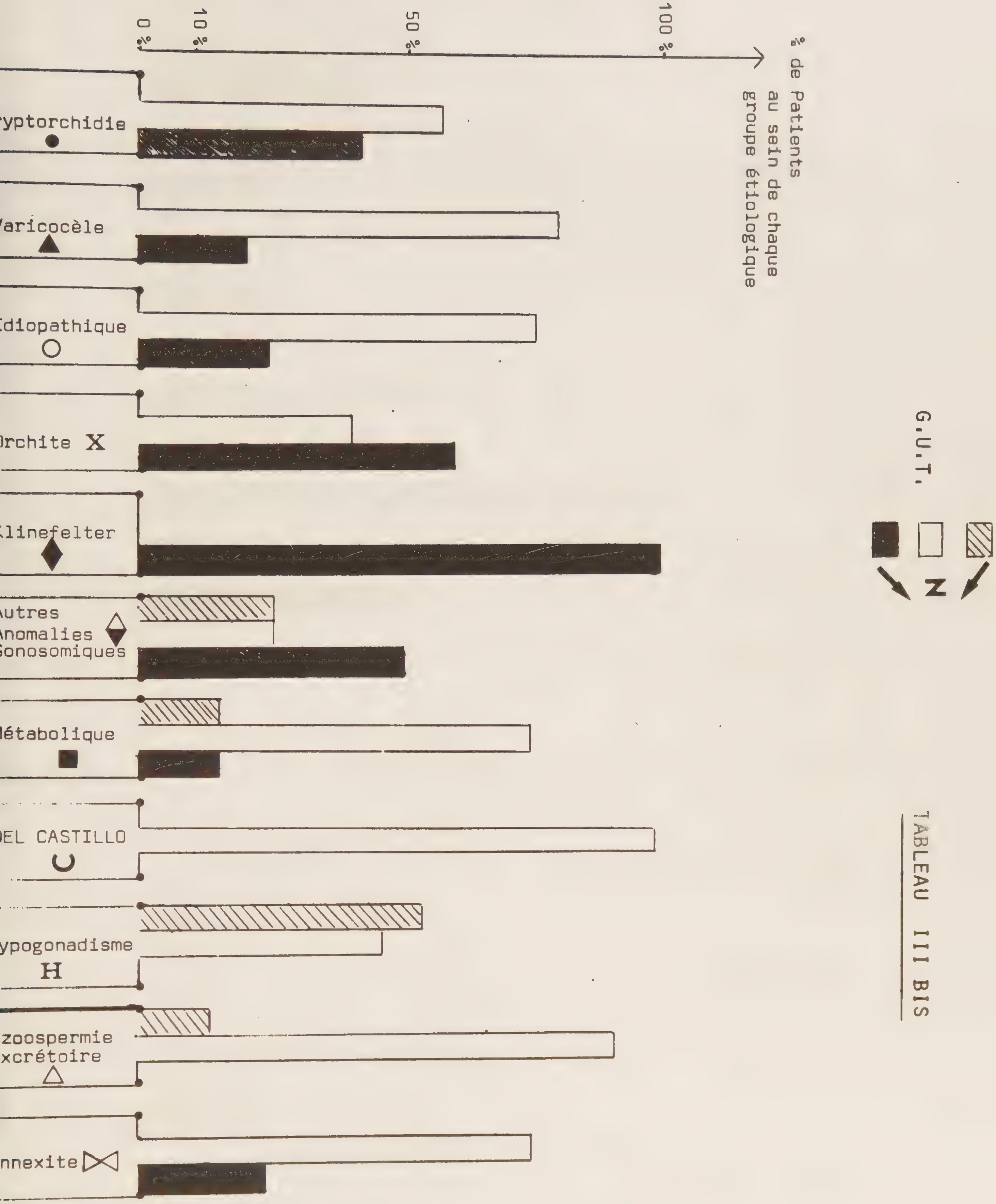
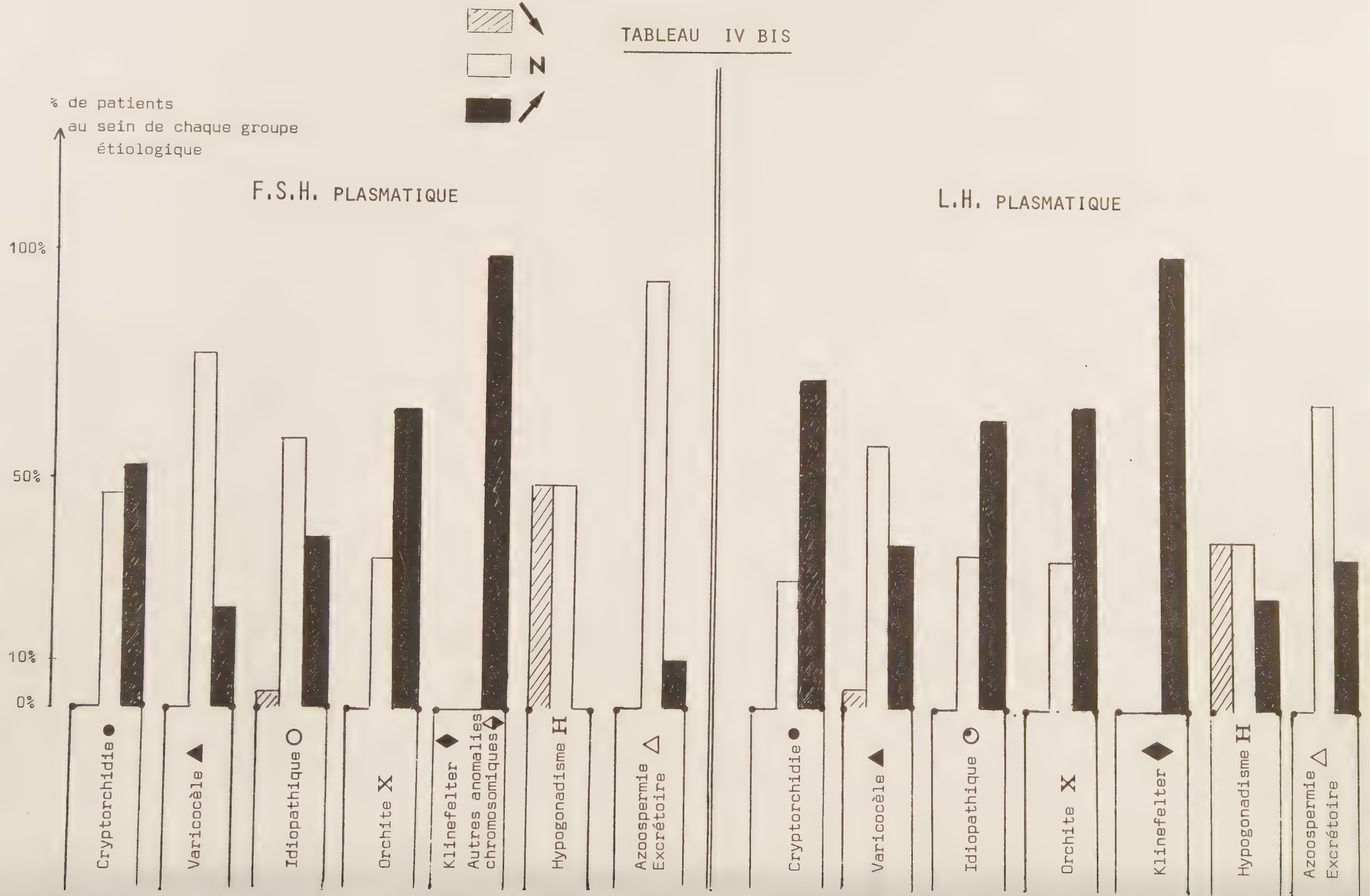



TABLEAU III BIS

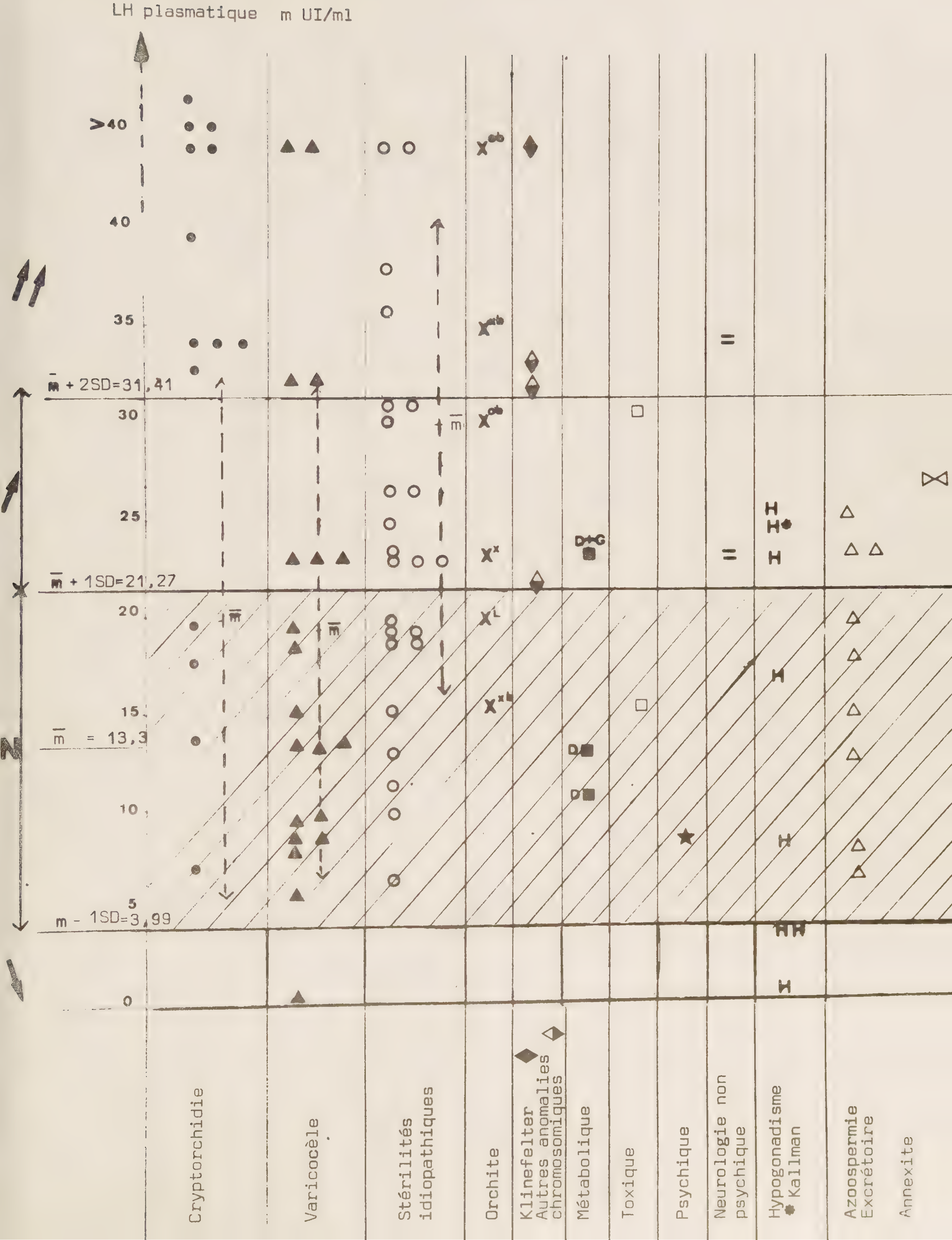
TABLEAU IV

FSH plasmatique mUI/ml
>12
12
11
10
(m̄ + 2SD)=9,52
9
8
7
(m̄ + 1SD)=6,83
6
5
N
m̄ = 4,14
4
3
2
(m̄ - 1SD)= 1,45
1
0
1 SD
1 SD
m̄
Xob
XL
Xxb
Xx
D+G
D
H
HHH
Cryptorchidie
Varicocèle
Stérilités Idiopathiques
Orchite
Klinefelter
Autres anomalies chromosomiques
Métabolique
Toxique
Psychique
Neurologique non psychique
Del Castillo
Hypogonadisme
Kallman
Azoospermie Excrétoire

## TABLEAU IV BIS



## TABLEAU V



LH plasmatique m UI/ml
>40
40
35
m + 2SD=31,41
30
25
m + 1SD=21,27
20
15
m = 13,3
10
5
m - 1SD=3,99
0
Cryptorchidie
Varicocèle
Stérilités idiopathiques
Orchite
Klinefelter
Autres anomalies chromosomiques
Métabolique
Toxique
Psychique
Neurologie non psychique
Hypogonadisme
Kallman
Azoospermie Excrétoire
Annexite

TABLEAU VI

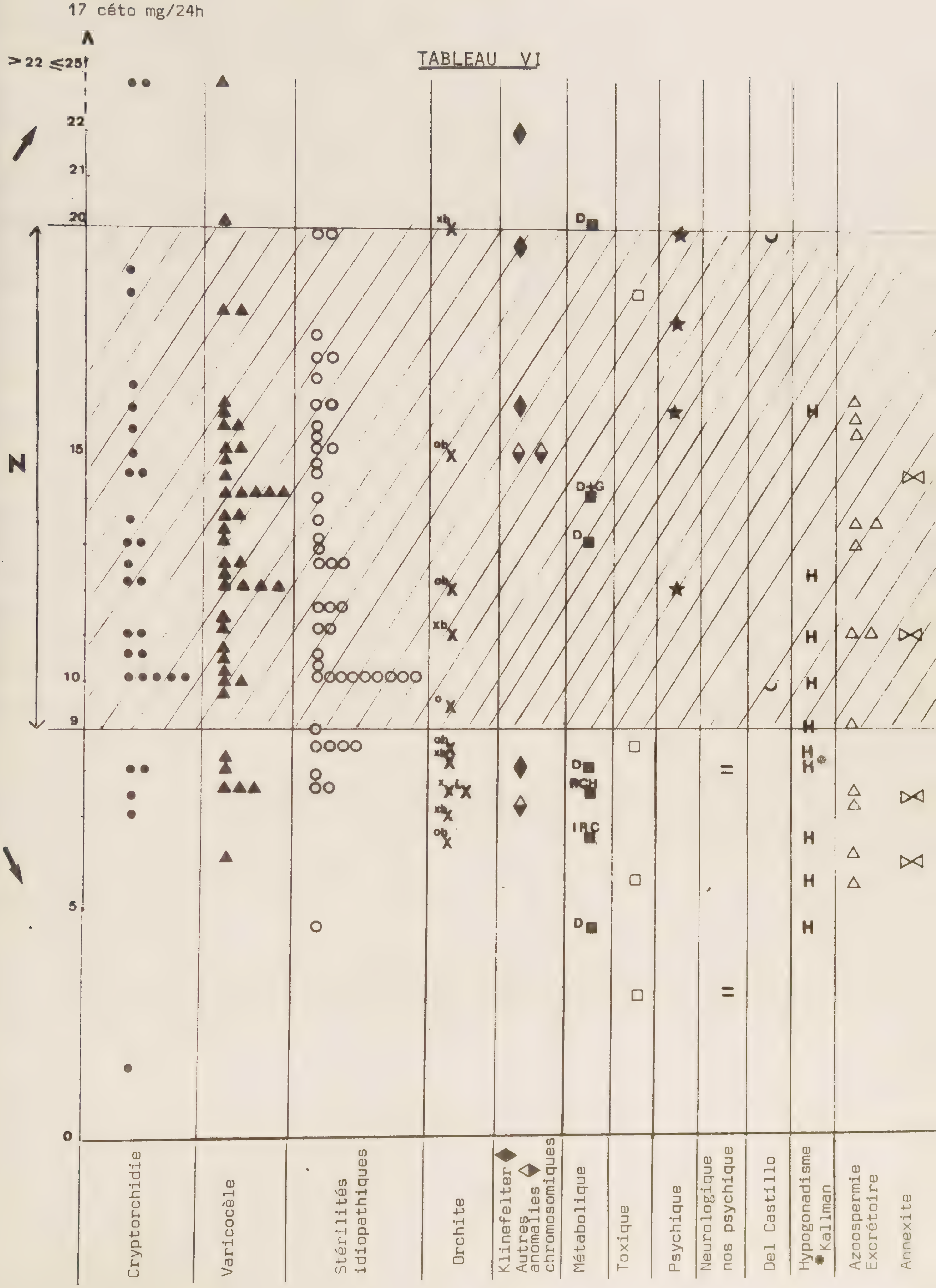
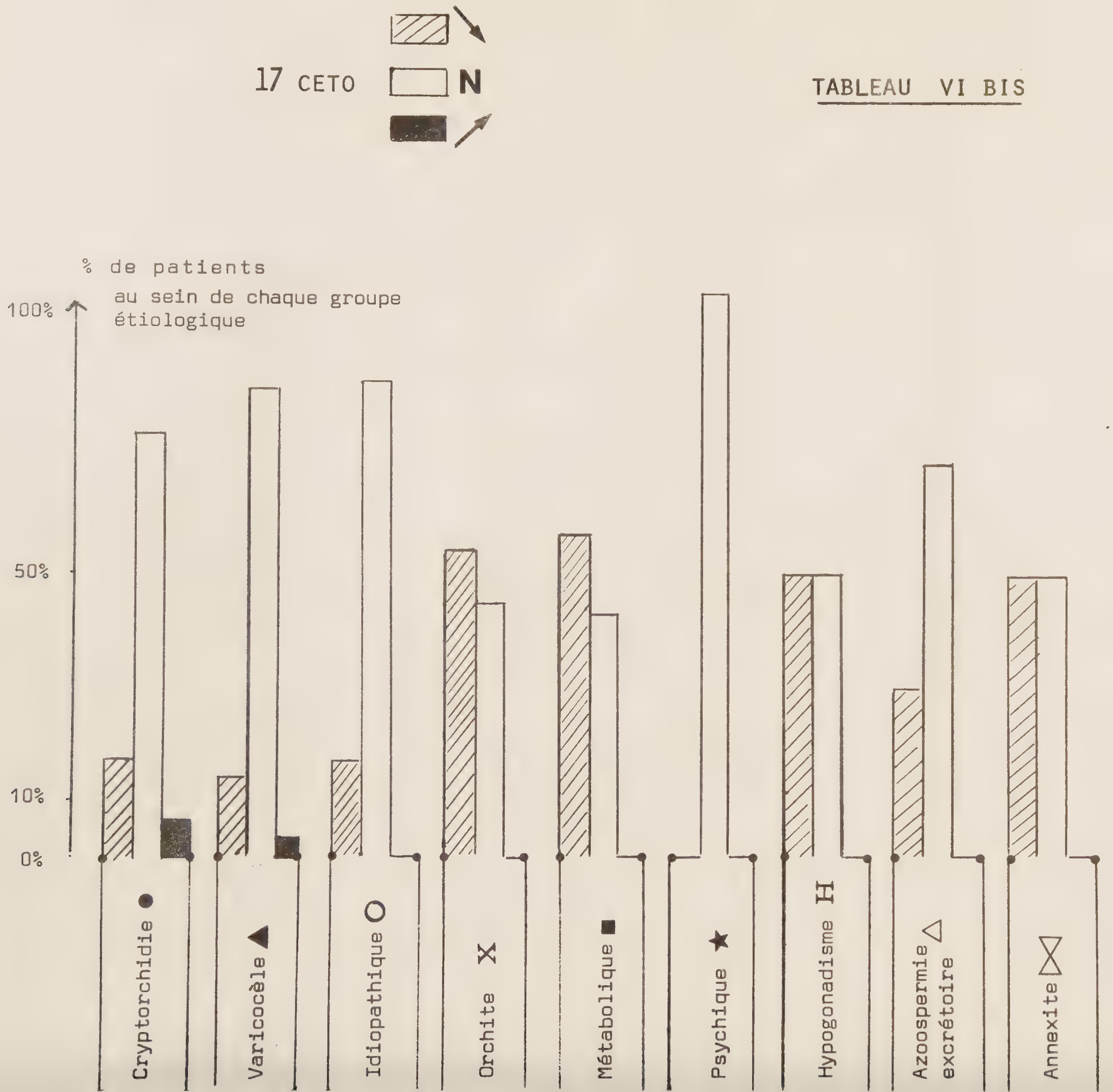
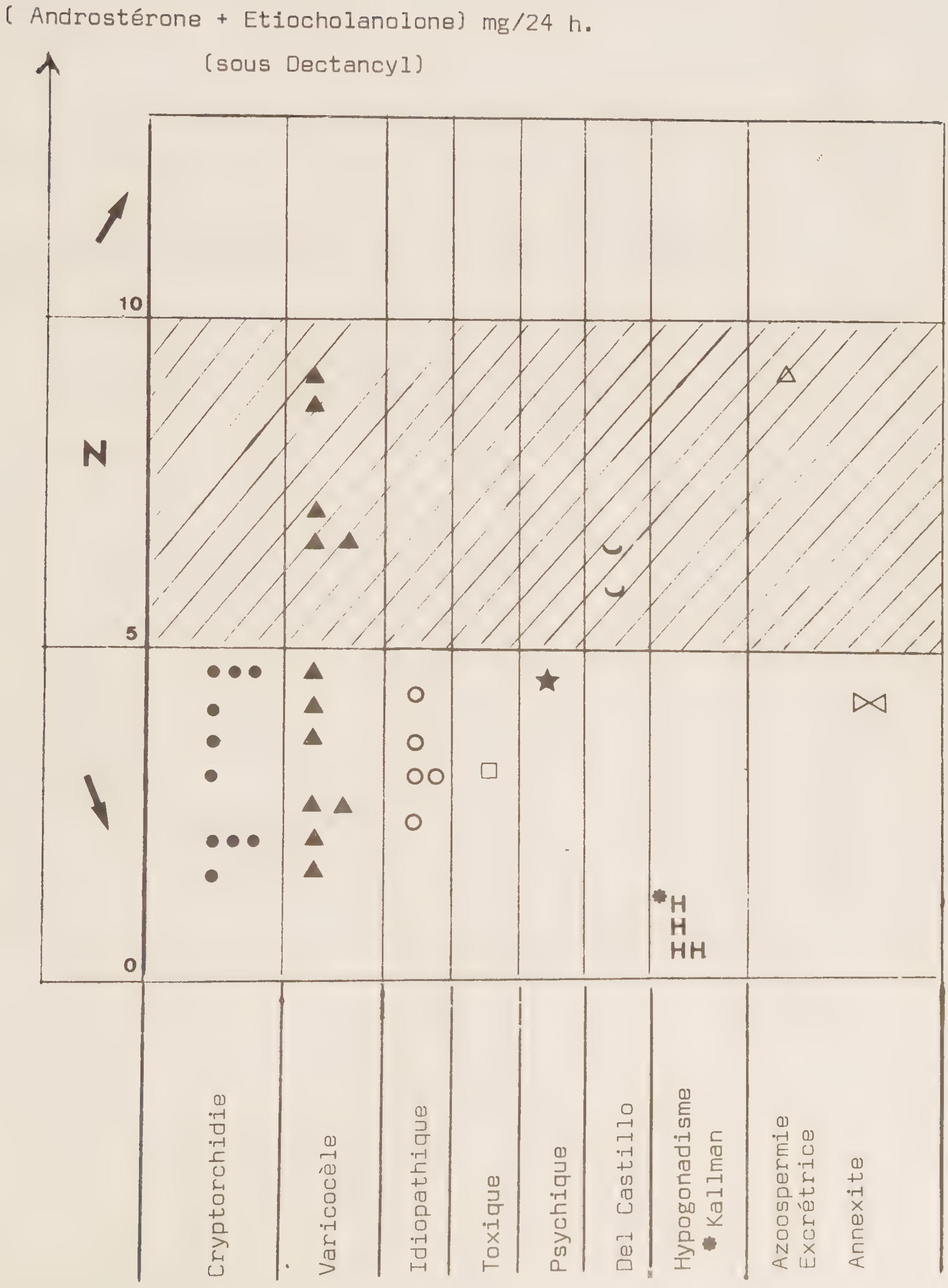

17 céto mg/24h
>22 ≤25
22
21
20
15
10
9
5
0
N
D
D+G
D
D
RCH
IRC
D
H
Cryptorchidie
Varicocèle
Stérilités idiopathiques
Orchite
Klinefelter
Autres anomalies chromosomiques
Métabolique
Toxique
Psychique
Neurologique nos psychique
Del Castillo
Hypogonadisme
* Kallman
Azoospermie Excrétoire
Annexite

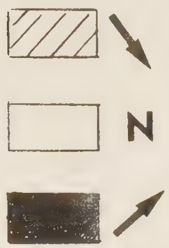
TABLEAU VI BIS



# TABLEAU VII

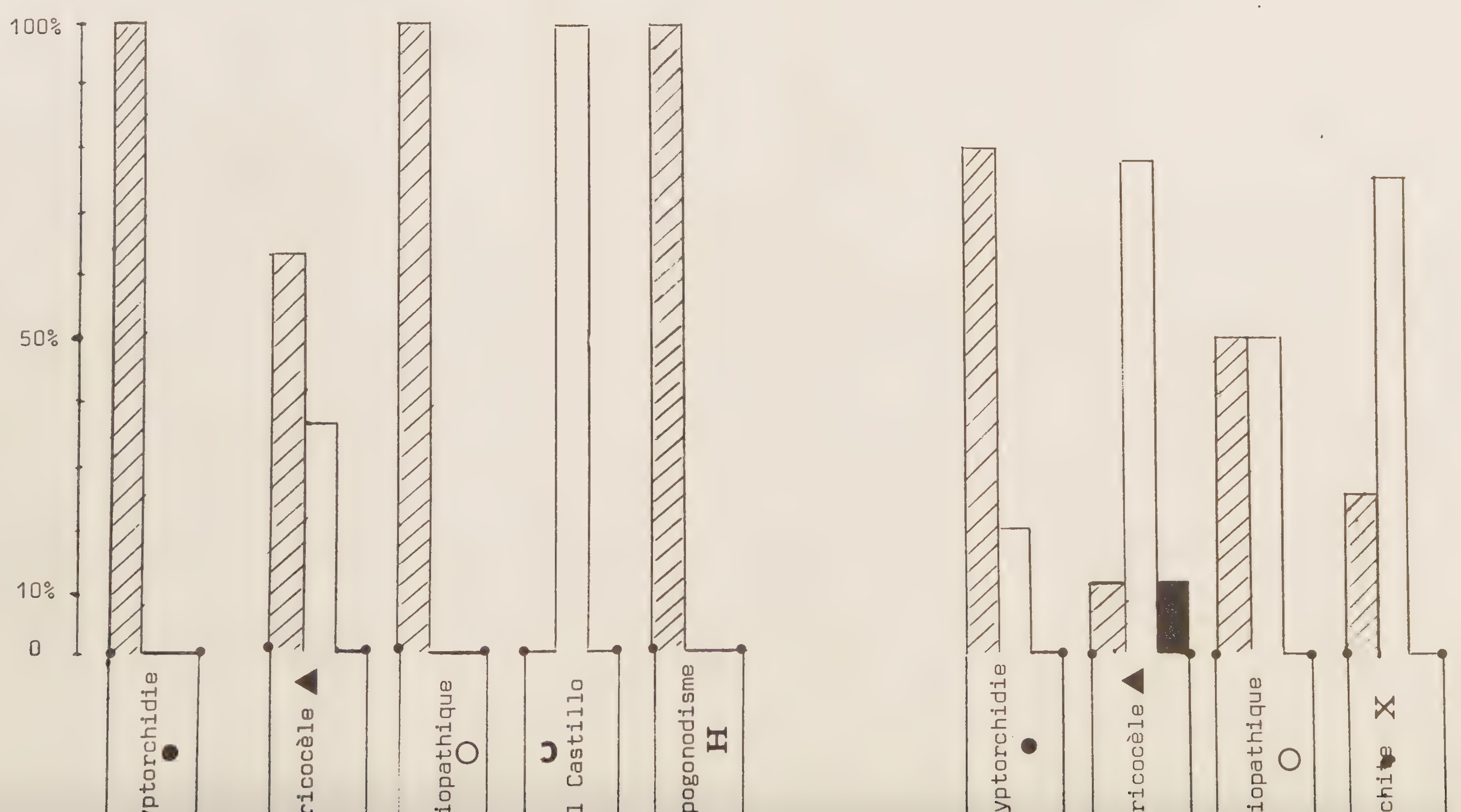

( Androstérone + Etiocholanolone) mg/24 h.
(sous Dectancyl)
10
5
0
N
Cryptorchidie
Varicocèle
Idiopathique
Toxique
Psychique
Del Castillo
Hypogonadisme
Kallman
Azoospermie
Excrétrice
Annexite

## TABLEAU VII BIS

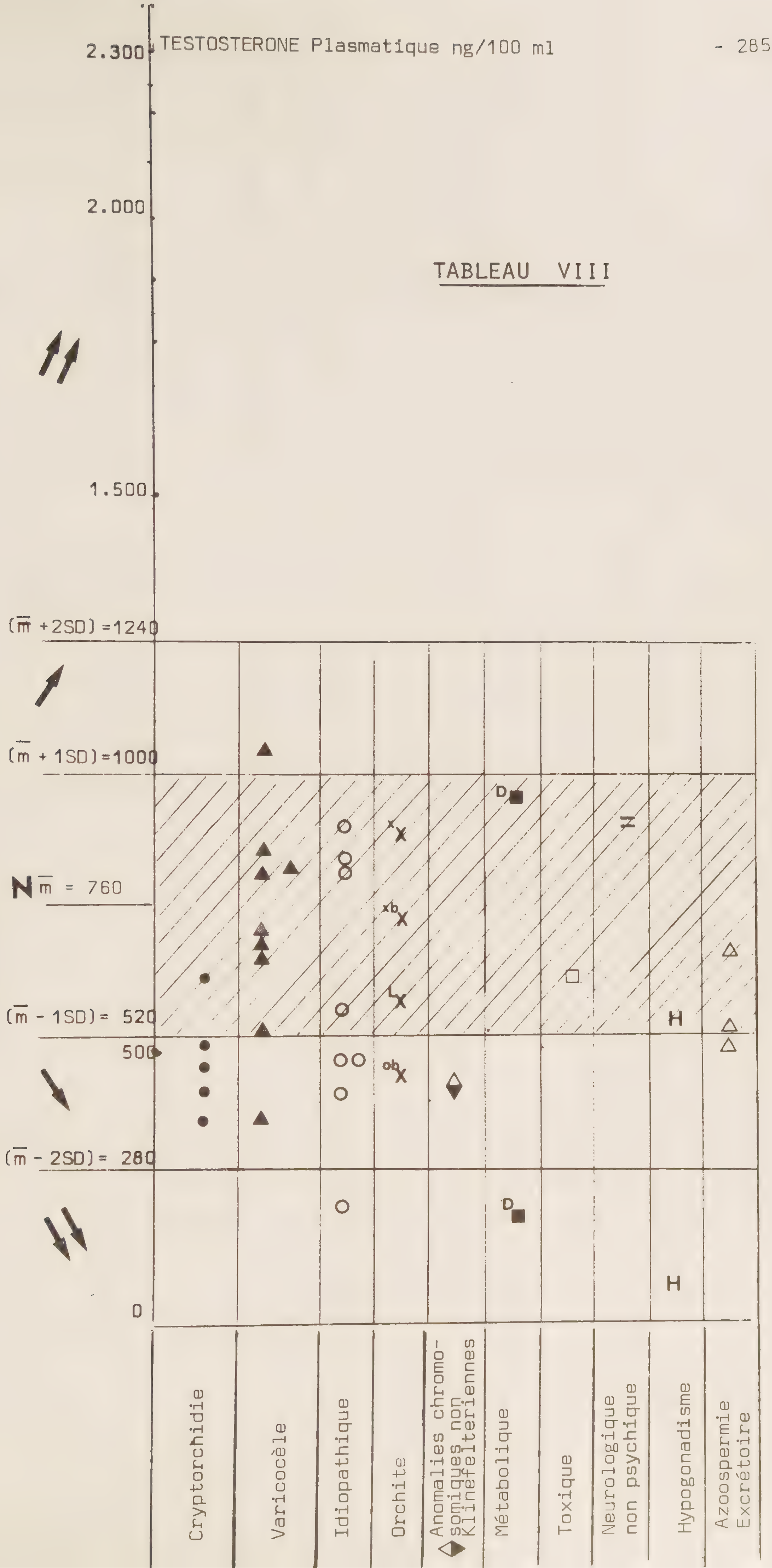



ANDROSTERONE + ETIOCHOLANOLONE
(SOUS DECTANCYL)

TESTOSTERONE



## TABLEAU VIII



# TABLEAU IX

Chacun des signes correspond à une cause de stérilité.
Se référer à la page 272 des légendes communes à tous les tableaux.

## HYALINOSE

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ++++ | ● | | ○ | | | | | = | | |
| +++ | u● | | ○ | | | | | | | △ |
| ++ | u● ● ● | ▲ | ○ ○ | xbX LX | | | | | H H | |
| + | u● u● u● u● ● ● | u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ ▲ ▲ | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | obX | ◆ ◆ | D■ D■ | | = | | △ |
| O | ● ● | u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ ▲ ▲ ▲ | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | xX xX | | | □ | | | △ △ △ |

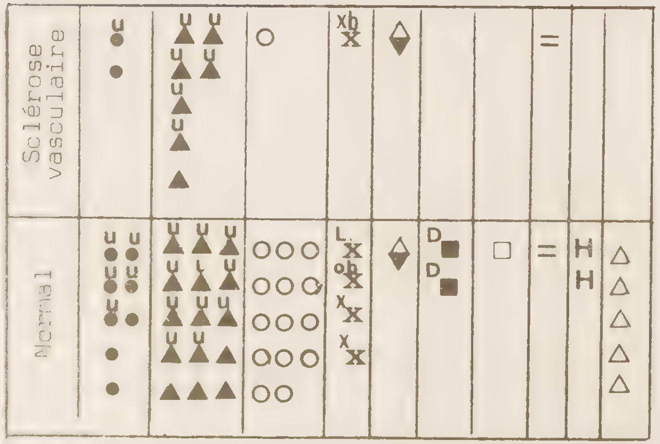
## SCLEROSE INTERSTITIELLE

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| +++ | | | ○ | | | | | | | |
| ++ | | ▲ | | | | | | | | |
| + | u● u● u● | u▲ u▲ u▲ u▲ | ○ | LX xX | ◆ | | | | | △ |
| O | u● u● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● | u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | xX xX obX | ◆ | D■ D■ | □ | = = | H H | △ △ △ △ |

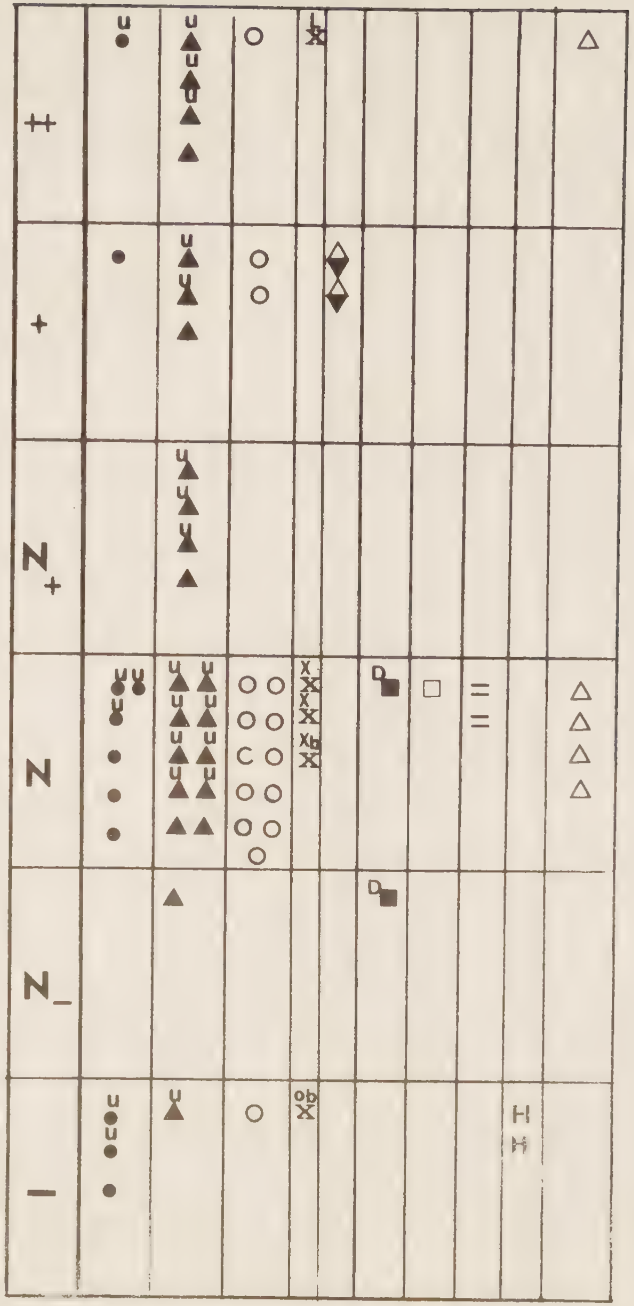
## EPAISSEUR DE LA MEMBRANE BASALE

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| +++ | ● | | ○ ○ | | | | | | H | |
| ++ | ● ● ● ● | u▲ u▲ ▲ | ○ ○ | | | | | | | |
| + | u● u● u● ● | u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ ▲ ▲ ▲ ▲ | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | LX obX | ◆ ◆ | D■ | | = | | △ △ |
| N | u● u● u● u● ● | u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ u▲ ▲ ▲ ▲ ▲ | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | xX xX obX | | D■ | □ | = | H | △ △ △ △ |

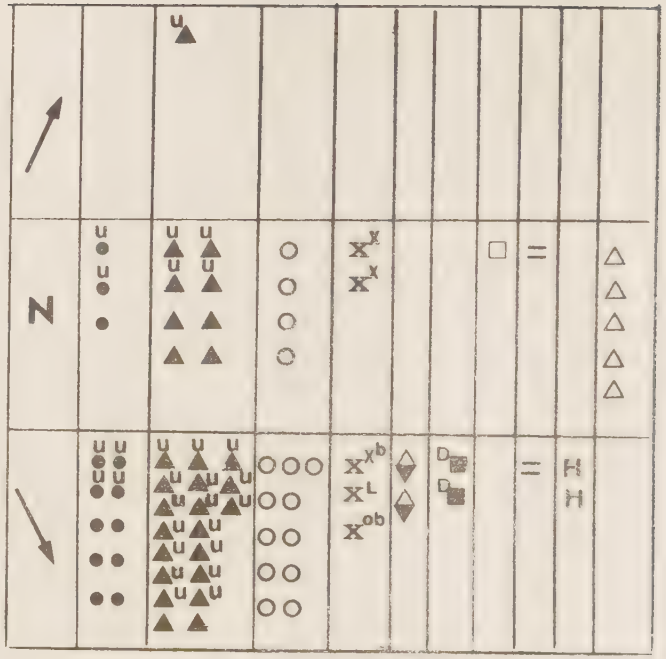
## TABLEAU X




ETAT DES VAISSEAUX

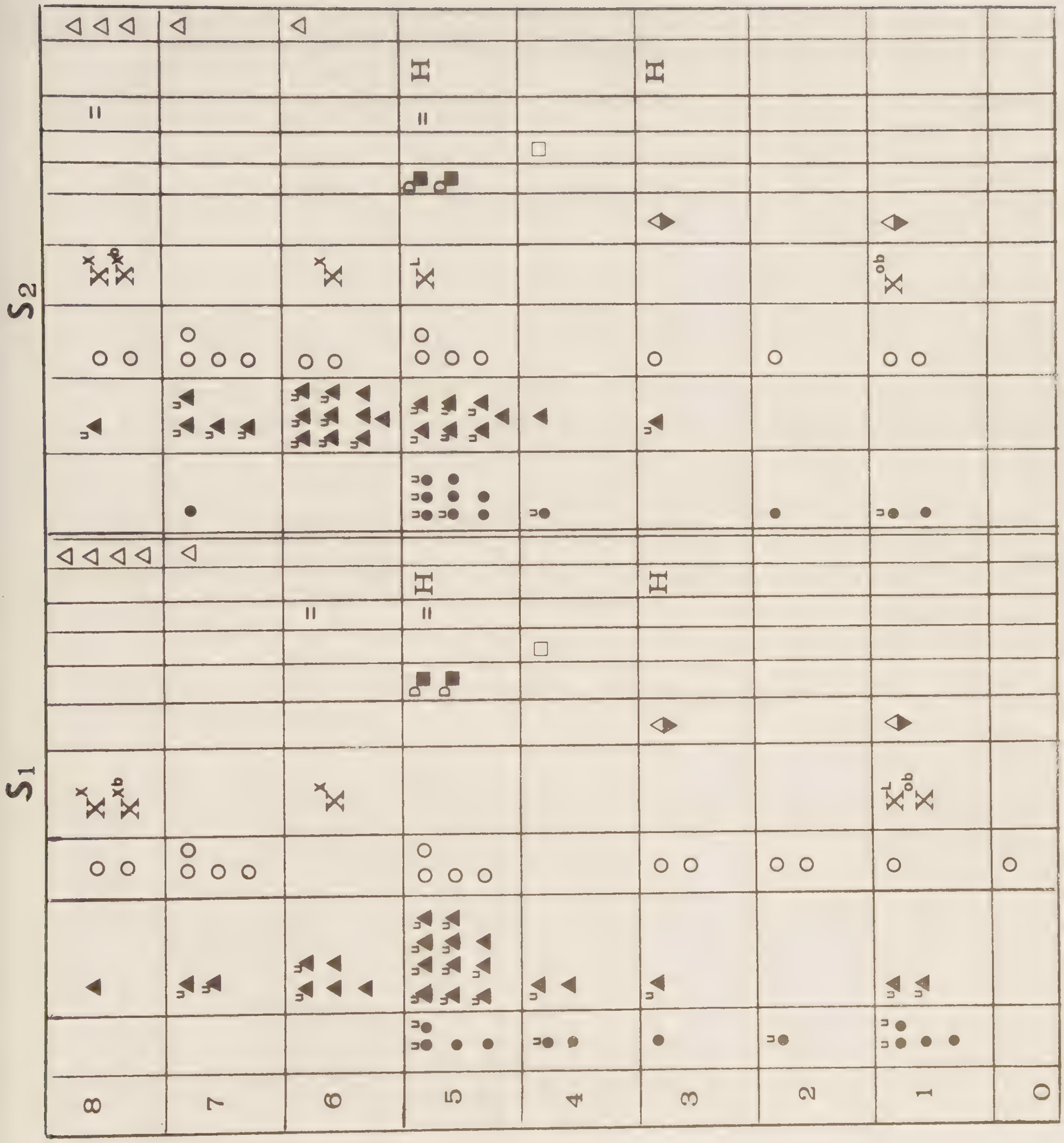


GLANDE INTERSTIELLE



NOMBRE DE CELLULES GERMINALES

TABLEAU XI



$S_1$ = stade le plus souvent rencontré de la spermatogénèse.

$S_2$ = stade le plus avancé de la spermatogénèse.

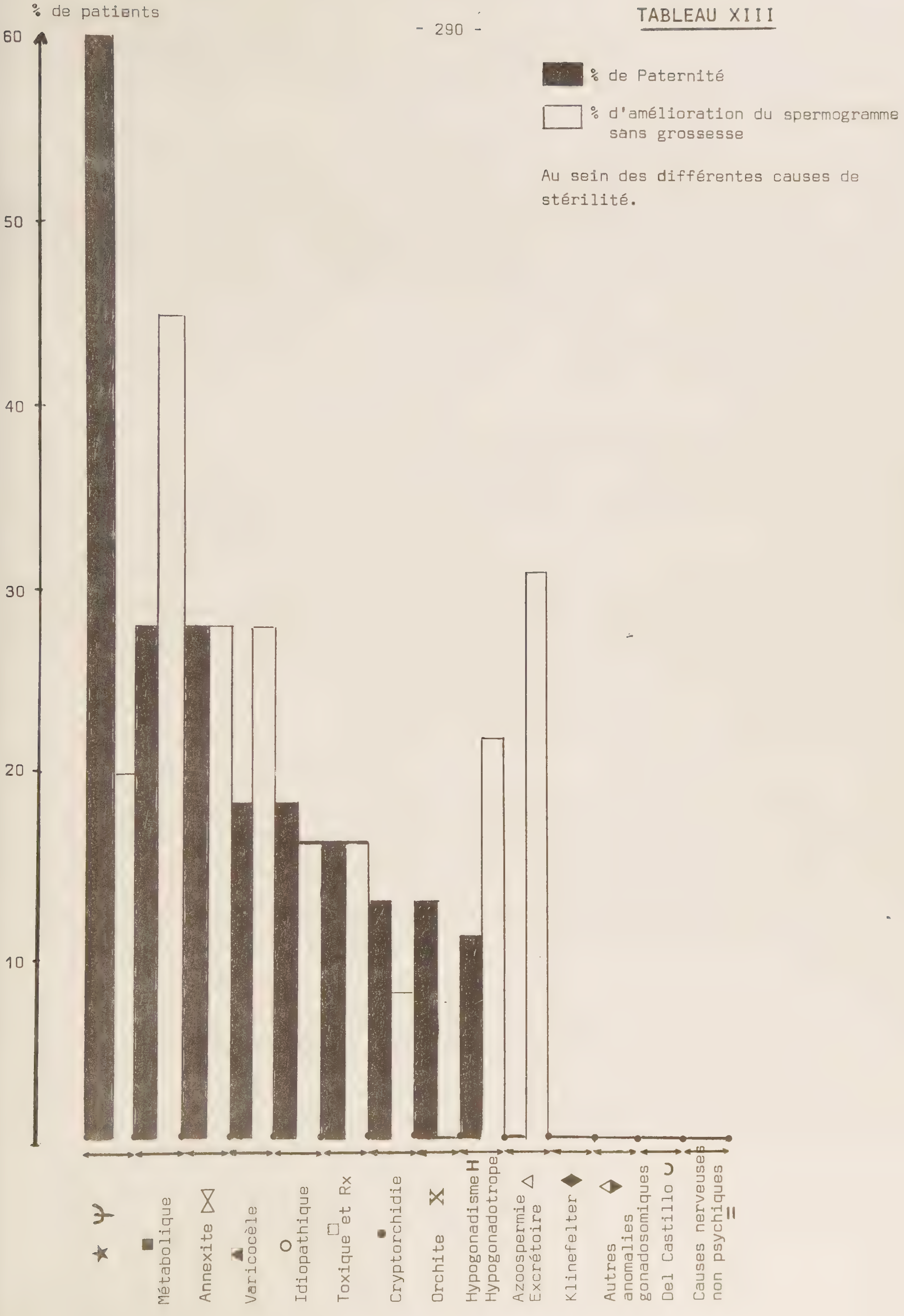
LEGENDE : P = Patient
G = Grossesse
A = Amélioration du spermogramme sans grossesse
C = Couple où la femme est devenue enceinte

## TABLEAU XII

| CAUSES DES STERILITES | Nb total de patients | Nb de Grossesses | Nombre de couples où la femme est enceinte | % de couples où la femme est enceinte | % de Grossesses anormales parmi les G. obtenues | Nb d'améliorations du Spermogramme sans G. | % d'améliorations du spermogramme sans G. | Traitement spécifique: Cure chirurgicale de varicocele | Traitement spécifique: Reperméab. Chirur. de la voie excrétrice | Traitement spécifique: Antibiotiques + Anti inflam. | Traitement spécifique: Traitement à visée neuro psychique | Traitement spécifique: Trt des maladies Métaboliques en cause | Traitement spécifique: Désintoxication | Traitement spécifique: Gonadotrophines | Traitement non spécifique: Prescriptions Hygiéno-Diététiques | Traitement non spécifique: Gonadotrophines | Traitement non spécifique: Clomiphène | Traitement non spécifique: Cyclofénil | Traitement non spécifique: Androgènes à fortes doses | Traitement non spécifique: Autres | Aucun traitement: Aucun traitement |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Varicocele | 60 | 12 | 11 | 18,4 % | 8,30 % | 17 | 28 % | 39 P<br>8 G<br>13 A | | | | | | | 8 P<br>2 G<br>2 A | 3 P<br>0 G<br>0 A | 3 P<br>0 G<br>2 A | 7 P<br>0 G<br>0 A | | | 11 P<br>2 G<br>0 A |
| Azoospermie Excretoire | 23<br>(19 Trt achevé) | 0 | 0 | 0 % | 0 % | 6 | 31 % | | 17 P<br>0 G<br>6 A | 2 P<br>0 G<br>0 A | | | | | | | | | | | |
| Annexite | 11 | 3 | 3 | 28 % | 0 % | 3 | 28 % | | | 11 P<br>3 G<br>3 A | | | | | | | | | | | |
| Psychique | 10 | 9<br>(dont 4 dans le même couple) | 6 | 60 % | 22 % | 2 | 20 % | | | | 10 P<br>6 G<br>2 A | | | | | 3 P<br>2 G<br>0 A | | 2 P<br>1 G<br>0 A | | | |
| Métabolique | 11 | 3 | 3 | 28 % | 0 % | 5 | 45 % | | | | | 4 P<br>1 G<br>2 A | | | | | 3 P<br>0 G<br>2 A | 6 P<br>2 G<br>1 A | | | |
| Toxiques et ex. | 6 | 1 | 1 | 16 % | 0 % | 1 | 16 % | | | | | | 3 P<br>1 G<br>0 A | | | | 2 P<br>0 G<br>1 A | | | | 2 P<br>0 G<br>0 A |
| Hypogonadisme Hypogonadotrope | 9 | 1 | 1 | 11 % | 0 % | 2 | 22 % | | | | | | | 8 P<br>1 G<br>2 A | | | 1 P<br>0 G<br>0 A | | | | |
| Retard pubertaire | 1 | 0 | 0 | 0 % | 0 % | 1 | | | | | | | | | | | 1 P<br>0 G<br>1 A | | | | |
| Orchite | 15 | 2 | 2 | 13 % | 0 % | 0 | 0 % | | | 1 P<br>1G | | | | | | | 2 P<br>1 G<br>0 A | 1 P<br>0 G<br>0 A | | | |
| Cryptorchidie | 38 | 5 | 5 | 13 % | 20 % | 3 | 8 % | | | | | | | | 20 P<br>3 G | 3 P<br>0 G<br>1 A | 7 P<br>0 G<br>1 A | 9 P<br>2 G<br>1 A | | | |
| Idiopathique | 60 | 14 | 19 | 18,4 % | 38 % | 10 | 16 | | | | | | | 7 P<br>1 G<br>1 A | 16 P<br>6 G<br>2 A | 4 P<br>1 G<br>0 A | 7 P<br>1 G<br>2 A | 21 P<br>1 G<br>5 A | | 1 P<br>2 G | 2 P<br>[illegible] G<br>(1 GEU)<br>(1 Môle) |
| | | 50 G | 44 C | | | 50 A | | | | | | | | | | | | | | | |

En fait les 11 patients ont reçu un traitement de la maladie métabolique en cause mais les 7 diabètes ont eu d'emblée un autre traitement associé non spécifique.

TABLEAU XIII



# CONCLUSIONS

Le pronostic médiocre des stérilités masculines tient en partie au fait que nous sommes encore très ignorants en matière de spermatogénèse si bien que les traitements apparemment les mieux conduits sont encore souvent empiriques.

Des différentes corrélations trouvées chez 45 de nos malades présentant une stérilité secrétoire d'origine primitivement testiculaire, il ressort les conclusions physiopathologiques suivants :

- quand la spermatogénèse diminue FSH plasmatique augmente,
- quand il y a hyalinisation et épaississement des membranes tubulaires, il y a une augmentation de FSH plasmatique et une diminution de la spermatogénèse.

(toutefois la hyalinisation n'est probablement pas secondaire à la diminution de la spermatogénèse car elle peut être absente dans les hyposperlatogénèses les plus sévères (testicule féminisant) ).

- l'augmentation de FSH plasmatique va de pair avec une hyperplasie de la glande interstitelle et une diminution des 17 cétostéroïdes.

- Il n'y a aucun parallélisme entre la morphologie de la glande interstitielle et le taux des 17 cétos.

- Les seules corrélations mises en évidences pour LH sont une corrélation négative avec les 17 CS, positive avec la sclérose interstitielle.

Ainsi peut-on imaginer comme suit le schéma de l'hypospermatogénèse :

= La diminution de la spermatogénèse entraîne une augmentation de FSH (par diminution de la synthèse de l'inhibine qui serait un oestrogène élaboré par les cellules de Sertoli à partir des corps résiduels et d'un stéroïde précurseur venu des cellules de Leydig).

= Cette augmentation de FSH entraînerait une insuffisance leydigienne fonctionnelle en dépit d'une hyperplasie de la glande interstitielle.

= Ceci modifierait l'apport de stéroïdes aux tubes séminifères et contribuerait encore à leur altération d'où une nouvelle augmentation du taux de FSH fermant le cercle.

Si l'on admet ce schéma, on imagine facilement pourquoi le résultat du traitement par les HMG en matière de stérilité masculine primitivement testiculaire est si décevant.

Plus logique serait de chercher à rompre ce cycle :

- soit en stimulant la glande interstitielle par HCG,

- soit en employant un produit diminuant FSH (et rétablissant ainsi le rapport normal LH/FSH) : le cyclofenil agirait peut être par ce mécanisme,

- soit en bloquant transitoirement la synthèse d'hormones gonadotropes,par des androgènes à fortes doses par exemple.

# B I B L I O G R A P H I E


1 - ADJIMAN (M.) et STEG (A.)

Le varicocèle idiopathique.
Ann. Chir., 21, 609, 1967.

2 - ADJIMAN (M.)

La stérilité masculine.
Rev. Méd. Octobre 70, 33, 1971.

3 - ADJIMAN (M.)

Varicocèle et stérilité.
Fécondité et stérilité du mâle : 293 - 305.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité.
Paris - Juin 72, Edit. Masson et Cie.

4 - ADJIMAN (M.)

Les stérilités non obstructives d'origine inflammatoire.
Fécondité et stérilité du mâle : p. 369 - 376.
Colloque de la Société Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité.
Paris - Juin 72 -.Edit. Masson et Cie.

5 - AFFLERBACH (F.) et coll.

Idiopathic varicocele as a cause of fertility disorders.
Deutsch. Med. Wschr. Dec. 68, 93, 2427.

6 - AGGER (P.)

Plasma cortisol in the left spermatic vein in patients with varicocele.
Fert. Ster. 22, 270, Avril 1971.

7 - AGGER (P).

Scrotal ans testicular température.
Its relation to sperm count before and after opération for varicocele.
Fert. Ster. 22, 286, May 1971.

8 - AHLBERG (N.E.), BARTLEY (O.), CHIDEKEL (N.)

Retrograde contrast filling of the left gonadal vein.
A Roentgenologic and anatomical study.
Acta Radiol., 3, 385, 1965.

9 - AHLBERG (N.E.), BARTLEY (O.), CHIDEKEL (N.), FRIT JOFSSON (A.)

Phlebography in varicocele scroti.
Acta Radiol, 4, 517, 1966.

10 - AHMAD (K.N.), DYKES (W.), FERGUSON - SMITH (M.A.), LENNOX (B.) and MACK (W.S.)

Leydig cell volume in chromatine positive Klinfelter syndrome.
J. Clin. End. Vol 33, n° 3, 1971.

11 - ALBERSCU (J.Z.), BERGADA (C.) an CULLEN (M.)

Male fertility in patients treated for cryptorchidism before puberty.
Fert and Ster. Dec. 71, Vol. 22 n° 12.

12 - ALEXANDRE (C.)

Etude de 534 cas d'hypofécondité masculine.
Gyn. Obst. (Paris) ; 1971, t. 70 n° 4, 377 - 400.

13 - ALICINO (R.) et al.

Teratospermia in the etiopathogenesis of vesicular mole.
Quad. Clin. Ostet. Ginec. 22, 1020, 1036 - Dec. 1967.

14 - ALLANSON (M.) and DEANESLEY (R.)

Observation on cadmiun damage and repair in rat testis and the effects on the pituitary gonadotropins.
J. Endocr. 1962, 24, 453 - 462.

15 - AMATAYAKUL (K.), RYAN (R.), VOZUMI (T.), ALBERT (A.)

An investigation of testicular antehypophyse relation ship in the rats. Effect of castration and cryptorchidism.
End. 1971, 88, 872 - 880.

16 - AMELAR (R.D.) and HOTCHKISS (R.S.)

The split Ejaculate.
Fertil. Steril. 1965, 16, I, 46 - 60.

17 - ANDERSON (D.C.), MARSHALL (J.C.), YOUNG (J.L.), FRASER (T.R.)

Human gonadotrophin and climophene in the diagnosis and treatment of male hypogonadotrophic hypogonadism.
J. Endocr. 1970, 48, 40 .

18 - BARCAT (J.)

L'Ectopie testiculaire.
Statistique clinique et opératoire des services de chirurgie infantile des Enfants Malades de 1914 à 1950.
Mém. Acad. Chir. 1957, 83, 909.

19 - BARDIN (C.W.), ROSS (G.T.), and LIPSETT (M.B.)

Site of action of clomophene citrate in men. A study of the pituitary Leydig cell axis.
J. Clin. Ebdocr. 1967, 27, 558 - 564.

20 - BARDIN (C.W.), ROSS (G.T), RIFKIND (A.R.), CARGILLE (C.M.), LIPSETT (M.B.)

Studies of the pituitary leydig cell axis in young mem with hypogonadotropic hypogonadism and hyposmia.
Comparison xith normal men, prepuberal boys and hypopituitary patients.
Journ. Clin. Invest. 1969, 48, 2046.

21 - BAYLE (H.) et GOUYGOU (C.)

La stérilité masculine.
Assoc. Fr. d'Urol. édit. Paris 1953, 426.

22 - BAYLE (H.)

Le traitement chirurgical des cryptorchidies.
La fonction endocrine du testicule.
Masson Edit., Paris, 1957, p. 466.

23 - BAYLE (H.)

Les azoospermies congénitales excrétoires dans la stérilité masculine.
G.M. de France, Tome 76 n° 20 - 15 juillet 1969.

24 - BAYLE (H.)

Traitement des azoospermies excrétoires par l'anastomose épididymo- déférentielle latéro-latérale.
ACTUA Vol. 2, N° 22 p. 42 - Avril 1970.

25 - BERGADA (C.), FARIAS (E.), BEHAR (B.M.R.) and CULLEN (M.)

Abnormal sex chromatin in cryptorchidism, girls with short stature and other endocrine patients.
Helv. Paediat. Acta 24 : 372, 1969.

26 - BRAREN (F.)

Vergleichende unter shchungen and descendierten Hoden bei einsetligen Kryptorchismus.
Endokrinologie 1959, 38, 129.

27 - BRIMBLECOMBE (J.L.)

Bilateral cryptorchidism in three brothers.
Brit. Med. J. 1946, 1, 526.

28 - BROKELMANN (J.)

Fine structure of germe cells and sertoli celles during the cycle of the semineferorus epithelium in the rat.
Z. Sellforsch 59 (1963) 820.

29 - BROWN (J.S.), DUBIN (L.), HOTCHKISS (R.S.)

The varicocele as related to fertility.
Fert. Ster. 18, 46, 1967.

30 - BRUCE (P.T.)

The treatment of azoospermia. Successful fertilization following vaso epididymostomy.
Med. J. Austr. 2 : 1147, Déc. 1966.

31 - CANDEL (S.)

Epididymitis in mumps including orchits.
Further clinical study and comments.
Ann. Int. Med. 34, 20 - 36, 1951.

32 - CANLORBE (P.), BORNICHE (P.), GOTHIE (S.), CENDRON (J.), GUILLON (G.) et LANGE (J.C.)

Les cryptorchidies (étude de 145 cas)
Sem. Hôp. (Paris) Ann. Pediat. 1966, 42, p. 249.

33 - CARAYON (A.), LANGUILLON (T.) - MAYDAT (L.), BRONSTEIN (T.), FROMANTIN (M.)

Rôle du blocage lymphatique spermatique dans les lésions testiculaires de la lèpre lepromateuse avec gynécomastie.
Ann. Endocrin. (Paris) 1971, 32, 596 - 600.

34 - CARVER (J.H.)

Bilatéral orchidopexy and fertility
Proc. Roy. Soc. Med. 1958, 51, 328.

35 - CASTILLO (E.B. del), TRABUCCO (A.), et BALZE (F. A. de la)

Syndrome produced by absence of germinal épithélium without impairment of the sertoli or leydig cells.
J. Clin. Endocrin. 1947, 7, 493 - 503.

36 - CASTRO (A.E.), SEIGNER (A.C.) and MANCINI (R.E.)

Electron microscopic studi of the localisation of labelled gonadotropins in the Sertoli and Leydig cells of the rat tests.
Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. : 133, 2, 582 - 586 , Février 1970.

37 - CHANDLEY (A.C.)

Chromosome studies on testicular cells of infertile men.
Jn. The Human Testis.
Sous la direction d'E. Rosemberg et C.A. Paulsen.
Plenum Press, New York et Londres 1970, 151 - 164.

38 - CHARNY (C.W.)

Effect of varicocèle on fertility - Results of varicocè-lectomy
Fert. Ster. 1962, 13, 47.

39 - CHARNY (C.W.), BAUM (S.)

Varicocele and fertility.
JAMA, 204, 1165, June 1968.

40 - CHRISTIANSEN (P.)

The effect of clomiphene on urinary gonadotrophins in infertile men.
Acta End 70 (1972) 654 - 664.

41 - CLEGG (E.J.)

The terminations of the left testicular and adrenal veins in man.
Fert. Ster. 21, 36, 1970.

42 - CLERMONT (Y.)

The cycle of the semineferous epithelium in man.
Amer. J. Anat. 1963, 112, 35 - 51.

43 - CLERMONT (Y.) et HARVEY (S.C.) 1967

In : Wolstenholme, G.E.W. et O'CONNOR M., ed. Ciba Foundation colloquia on Endocrinology.
Vol 16 : Endocrinology of the testis. p. 173 - Churchill, London.

44 - COCKETT (A.T., ZEMJANIS (R.), ELBADAWI (A.), ROSSADEY (W.) (Rochester)

Male infertility : histochemical changes in the subhuman primate testes after prolonged immobilization.
Fertil and steril, sept. 71, 22, (9), 565 - 572.

45 - COGNAT (M.) HAOUR (P.), CARDON (J.P.), EYRAUD (G.)

Importance du varicocèle dans la fertilité masculine.
Traitement chirurgical. A propos de 70 observations.
Le Journal de Médecine de Lyon, Juin 72, p. 815.

46 - COHEN (J.)

Les stérilités masculines en pratique gynécologique
Edit. Masson et Cie. Paris 1972.

47 - COHN (B.D.)

Histology of the cryptorchid testes
Surgery 62 : 536 - 41 - Sept. 1967.

48 - COPPAGE (W.S.) and COPPER (A.E.)

Testosterone in human plasma
N.E.J. of Méd. Oct. 21, 1965, Vol. 273, N° 17, p. 902 - 907.

49 - CORBUS (B.C.), O'CONNOR (V.G.)

The familial occurence of undescended testis
Surg. Gynec. Obstet. 1922, 34, 237.

50 - COUROT (M.) et ORTAVANT (R.)

Le contrôle gonadique de la spermatogénèse.
Traité de gynéco - Flammarion
Station de physiologie de la reproduction
INRA 37 NOUZILLY France.

51 - CROOKE (A.C.), DAVIES (A.G.), MORRIS (R.)

Treatment of eunuchoidal men with HCG and FSH
J. Endocrin 1968, 42, 441 - 451.

52 - CURTIS (M.S.), STAGGERS (F.E.)

Treatment of undescended testis
J. Urol. 1960, 83, 693.

53 - DAHL (E.V.), HERRICK (J.F.)

A vascular mechanism for maintening testicular temperature by counter current exchange.
Surg. gynec. Obst., 1959, 108, 697.

54 - DAVID (G.) et Coll.

Les teratospermies.
Fécondité et stérilité du mâle : p. 81 - 102.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité.
Paris - Juin 1972. Ed. Masson et Cie.

55 - DAVIDSON (H.A.)

Testicular temperature and varicocele.
Practitioner (London) 1954, 173, 703.

56 - DEBIASI (E.)

Differential diagnosis of secretory and excretory azoospermia
Gynec. Prat. 19 : 7 - 11, 1968.

57 - DECOURT (J.), JAYLE (M.F.), RICHARD (J.), DROSDOWSKY (M.)

Etude de la fonction leydigienne du testicule dans 12 cas de Klinefelter.
Ann. Endocr. (Paris) 1961, 22, 974 - 981.

58 - DECOURT (J.)

Les troubles endocriniens de la dystrophie myotonique de Steinert.
Symposium über progressive Muskel dystrophie.
Publié sous la direction de Erich KÜHN.
Springer verlag Berlin Heidelberg N. York 1966.

59 - DECOURT (J.)

Les hypogonadismes hypogonadotrophiques masculins.
La Revue du Prat. Janvier 1971 - Tome XXI n° 2.

59 bis - DECOURT (J.), DOUMIC (J.M.) et CAMBIER (J.)

L'eunuchoidisme hypogonadotrophique
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1952, 68, 685.

60 - DEVICTOR VUILLET (M.), LUCIANI (J.M.), CARLON (N.) et STAHL (A.)

Anomalies de structure et rôle du chromosome Y chez l'homme.
Path. Biol. 1971, 19, 231 - 249.

61 - DOEPFMER (R.)

Frequency of cryptorchidism in adults and the importance of unilatéral cryptorchidism in fertility.
Hormoon (OSS) 3 : 4, 1964.

62 - DOKOV (V.K.) et TIMMERMANS (C.)

Arrest of spermatogenesis by various antibiotics.
Acta Urol. Belg. 38, 277 - 87 July 1970.

63 - DONOHUE (R.E.) and BROWN (J.S.)

Blood gases and pH determinations in the internal spermatic veins of subfertile men with varicocele.
Fert. Ster. 20, 365, 1969.

64 - DROSDOWSKY (M.), SCHOLLER (R.), JAYLE (M.F.)

Analyse chromatographique rapide des 17 C.S. urinaires.
Bull. SOc. CHim. Biol. 1961, 43, 9 - 10, 1055 - 1071.

65 - DRUCKER (N.D.), and BLANC (W.A.) et al.

The testis in myotonic dystrophy (Steinert's disease).
Abstracts of the 42nd - annual meeting of the endocrine society Juin 60 - p. 47.

66 - DRUCKER (N.D.), BLANC (W.A.), ROWLAND (L.P.), GRUMBACH (H.M., CHRISTY (W.P.)

The testis in myotonic muscular distrophy.
J. Clin. Endocr. 23, 59 - 1963.

67 - DUBIN (L.), HOTCHKISS (R.S.)

Testis biopsy in infertile men with varicocele.
Fert. Ster. 1969, 20, 50.

68 - DUBIN (L.), et AMELAR (R.D.)

Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele.
Fert. Ster. 21 - 606, August 70.

69 - DUBIN (L.) and AMELAR (R.D.)

Etiologic factors of 1294 consécutive cases of male infertility.
Fert. and Ster. Vol. 22, n° 8, 469 - 474, August 1971.

70 - DUFAU (M.L.) and de KRESTER (D.M.)

Steroid metabolism by isolated rat semineferous tubules in tissue culture.
End. 1971, 88, 825 - 832.

71 - DUNN (B.L.) and STAMEY (T.A.)

Antibacterial concentrations in prostatic fluid (nitrofurantoin).
J. Urol. Vol. 97, p. 505, Mars 1967.

71 bis - EL - ALFI (O.S.) et BASSILI (F.)

Immunological aspermatogenesis in man.

I - Blastoid Transformation of lymphocytes in response to seminal antigen in cases of non obstructive azoospermia.

II - Response to corticostéroides in cases of non obstructive azoospermia with a positive blastoid transformation test.

J. Reprod. Fertil. (1970), 21, 23 - 35.

72 - ELSTEIN (M.), SMITH (E.K.M.), CURTIS (J.R.)

Reproductive potential of patients treated by maintenance hemodialysis.

Brit. Med. J. 2 : 734 - 6, 21 Juin 1969.

73 - ETRIBY (A.), GIRBIS (S.M.) HEFNAWY (H.), IBRAHIM (A.A.)

Testicular changes in subfertile males with varicocele

Fert. Ster. 1967, 18, 666.

74 - EYRAUD (G.)

Contribution à l'étude du varicocèle dans la stérilité masculine.

Thèse Lyon 1971.

75 - FAIMAN (C.) and RYAN (R.J.)

Effect of clomiphene isomers on FSH and LH in men.

In C. GUAL (ed.), Abstract III° Internat congress of Endocrinology, Amsterdam. Excerpta Medica 1968, p. 187.

76 - FAWCETT (D.W.) and PHILLIPS (D.M.)

Observations on the release of spermatozoa and the changes in the head during passage through the epidisymis.

J. Reprod. Fertil. Suppl. 6, 405 - 418, 1969.

77 - FERGUSON - SMITH (M.A.), LENNOX (B.), MACK (W.S.) et STEWART (J.S.S.)

Klinelefter syndrome : Frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex.
LANCET 1957, ii, 167 - 169.

78 - FLORENTIN (P.), NEIMANN (N.), RAUBER (G.), PIERSON (M.) et DUPREZ (A.)

Etude du testicule klinefelterien et déductions physiopathologiques.
Ann. Anat. Path. 1964, 9, 2, 143 - 163.

79 - FOSS (G.L.), BELL (E.T.), LEWIS (F.J.W.), LORRAINE (J.A.) et POLLARD (B.R.) (1967)

Effect of clomiphene on spermatogenesis and hormone excre tion in a patient with klinefelter's syndrome.
J. Reprod. Fertil. 13, 315 - 1967.

80 - FOSSE (G.L.) and LEWIS (F.J.W.)

A study of four cases with klinefelter's syndrome showing multiple spermatozoa in their éjaculates.
J. Reprod. Fertil. 1971, 25, 401 - 408.

81 - FRANCHIMONT (P.)

In : Le dosage des hormones hypophysaires somatotropes et gonadotropes et son application en clinique.
ARSCIA, édit. Bruxelles, Maloine édit. Paris, 1967.

82 - FRANCHIMONT (P.)

Le dosage radioimmunologique des gonadotrophines.
Ann. Endocr. Paris 29 : 403 , 1968.

83 - FRANCHIMONT (P.)

Le dosage radioimmunologique des gonadotrophines.
Ann. Endocrin. (Paris) 1969, 29, 403 - 431.

84 - FRANCHIMONT (P.)

Application of radioimmunoassay of gonadotrophins in clinical research in Reproductive Endocrinology.
Sous la direction de W.J. IRVINE et J.A. LORAINE.
E. and S. LIVINGSTONE, edit., Edimbourg, Londres 1970, 1 - 25.

85 - FRANCHIMONT (P.), MILLET (D.), VENDRELY (E.), LETAWE (J.), LEGROS (J.J.) et NETTER (A.)

Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia.
J. Clin. Endocr. 1972, 34, 1003 - 1008.

86 - FRASER (R.), FORBES (P.A.), SOLKOWITCH (W.H. et REIFENSTEIN (E.C.)

J. Clin. Endocrin. 1941 - 1 - 234.

87 - GASSER (G.) and HOLZNER (J.H.)

Testicular biopsy in unilateral retention with its therapeutic consequences.
Harmoon (OSS) 3 : 4, 1964.

88 - GAUDEFROY (M.)

A propos des azoospermies excrétoires et de leur traitement chirurgical .
C.R. Soc. Fr. Gynec. Année XLIIè, Février 72, N° 2, 97 - 111.

89 - GAY (V.L.) and DEVER (N.N.)

Effects of testosterone propionate and oestradiol benzoate alone or in combination on serum FSH and LH in orchidectomized rats.
End. 1971, 89, 161 - 168.

90 - de GENNES (J.L.) et coll.
Etudes du syndrome de de Morsier
Ann. Endocr. 1970, 31, 841.

91 - de GENNES (L.)

Stérilité masculine p. 427 d.
Maladies des glandes endocrines : Editions Médicales Flammarion.

92 - GILBERT-DREYFUS et SCHAISON (G.)

Les hypogonadismes primaires et leur étiologie.
Rev. Prat. Tomme XXI, N° 2, Janvier 71.

93 - GOLDMAN (J.A.)

Carbohydrate metabolism in infertile and impotent males.
Fert. and Ster. VOL. 21, N° 5 May 1970.

94 - GOMEZ ACEBO (J.), PARILLA (R.), ABRISPRETA (J.A.), POZUELO (V.)

Fine structure of spermatogenesis in klinefelter syndrome
J. Clin. End. Met. 28 : 1287 - 94 - Sept. 68.

95 - GORINS (A.), THEVENET (M.), NETTER (A.)

Une observation de gynécomastie transitoire avec hyperoestrogénie d'origine testiculaire non tumorale.
Ann. Endocr. (Paris) 33, 287 - 289, 1972.

96 - GRABSTALD (H.) and SWAN (L.L.)

Genitourinary lesions in leprosy.
JAMA 149 : 1287 - 1952.

97 - GUILLON (G.), SEGUY (E.)

Cryptorchidism and male infertility.
Third west european congress of the international fertility association.
Amsterdam , Avril 1964.

98 - GUILLON (G.) et CHUBERNE (B.)

A propos de la fréquence insolite de la dilatation bronchique chez les sujets atteints d'azoospermie d'origine excrétoire.
In Fécondité et stérilité du mâle p. 391 - 395.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité, Juin 1972. Edité par MASSON et Cie (Paris)

99 - GUINET (P.)

Considérations physiopathologiques et classification des hypogonadismes masculins.
Rev. Prat. , 1971, XXI, 2, 163 - 175.

100 - HALL (P.F.), IRBY (D.C.), de KRETSER (D.M.)

Conversion of cholesterol to androgenes by rat testis - comparison of interstitial cells and semineferous tubules.
End ; 1969, 84, 488 - 496.

101 - HAMILTON (C.R.), MARGOLIS (S.), KLIMAN (B.)

Prolonged clomiphene treatment of male hypogonadotropinism
Test of gonadotropin reserve.
Endocrine soc. San Francisco 24 - 26 - Juin 1971 (53rd Meet)
P. A. - 205.

102 - HANLEY (H.J.), HARRISSON ( R.G.)

The nature and surgical treatment of varicocele.
Brit. J. Surg. 50, 64 - 1962.

103 - HANSEN (T.S.)

Fertility in operatively treated and untreated cryptorchidism
Proc. Roy. Soc. Med. 1949, 42, 645.

104 - HARPER (P.), PENNY (R.), FOLEY (T.P.), MIGEON (C.J.) and BLIZZARD (R.M.)

Gonadal function in males with myotonic dystrophy.
J. Clin. End. 1972, 35, 6, 852 - 856.

105 - HELLER (C.G.) and NELSON (W.O.)

Classification of male hypogonadism and treatment.
J. Clin. Endocrin. 1948, 8, 345.

106 - HELLER (C.G.), NELSON (W.O.), HILL (I.B.) HENDERSON (E.), MADDOCK (W.O.), JUNGCK (E.C.), PAULSEN (C.A.), and MORTIMORE (G.E.)

Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone.
Fertil. and Ster. 1, 415, 1950.

107 - HELLER (C.G.), PAULSEN (C.A.), MORTIMORE (G.E.), JUNGCK (E.C.) and NELSON (W.O.)

Urinary gonadotropins, spermatogenesis acticity and classification of testicular morphology. Their bearing on the utilization hypothesis.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 55, 685 - 702, 1952.

108 - HELLER (C.G.), ROWLEY (M.J.), HELLER (G.V.)

Clomiphene citrate : a correlation of its effect on sperm concentration and morphology, total gonadotropins, ICSH, oestrogen and testosterone excretion and testicular cytology in normal men.
J. Clin. End. Met. 1969, 29, 638.

109 - HENRY (R.), et THEVENET (M.)

Dosage des 17 C.S. neutres totaux urinaires.
Bull. Soc. Chim. Biol. 33 (1951) 1617 - 1634.

110 - HENRY (R.)

Dosage des gonadostimulines urinaires.
Ann. Biol. Clin. 12, 1956, 1 - 21.

111 - HORTLING (H.), De la CHAPELLE (A.), JOHANSSON (A.), NIEMI (M.) and SULAMAA (M.)

An endocrinologic follow up study of opérated cases of cryptorchidism.
J. Clin. Endocr. 27 : 120, 1967.

112 - HUDSON (B.), BURGER (H.G.), de KRETSER (D.M.), COGHLAN (J.P.) and TAFT (H.P.)

Testosterone plasma levels in normaland pathological conditions.
The HUMAN TESTIS 433 - 439.
Edited by E. Rosemberg and C. Alvin Paulsen.
Plenum Press - New York - London 1970.

113 - HUME (D.M.), LEE (H.M.), WILLIAMS (G.M.) et al.

Comparative results of cadaver and related donor renal homografts in man and immunologic implications the outcome of second and paired transplants.
Annals of Surgery 164, 352, 1966.

114 - INANO (H.) et TAMAKOI (B.)

Effect of experimental bilateral cryptorchidism on testicular enzymes related to androgene formation.
End. 1968, 83, 1047 - 82.

115 - ITURIZZA (F.C.) et col.

Hyperplasia of the interstitial cells of the testis in experimental cryptorchidism.
Acta Physiol. Lat. Amer. 19 - 236 - 242, 1969.

116 - IVANISSEVITCH (O.)

Left varicocele due to reflux. Experience with 4.470 operative cases in forty two years.
J. Inter. Coll. Surg. 34, 742, 1960.

117 - JAYLE (M.F.), BAULIEU (E.), SCHOLLER (R.), LISBOA (B.P.), SAVOIE (J.C.)

Exploration dynamique de la fonction endocrinienne du testicule.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 1958, 3, 455 - 461.

118 - JOB (C.K.)

Gynecomastia and leprous orchits - A preliminary study.
Int. J. Leprosy 1961, 29, 423 - 441.

118 bis - JOB (J.C.), GARNIER (P.E.), CHAUSSAIN (J.L.), BINET (E.) CANLORBE (P.), RIVAILLE (P.) et MILHAUD (G.) (Paris)

L'Hormone de libération de la lutéostimuline (LH - RH) dans l'exploration des anomalies hypophyso-gonadiques de l'enfant et de l'adolescent.
La Nouvelle P. Méd. 10 juin 1972, 1, n° 24, 1633 - 1636.

119 - JOHNSEN (S.G.)

The mechanism involved in testicular degeneration in man.
Acta End. Suppl. 124 (1967) 17 - 40.

120 - JOHNSEN (S.G.)

Investigations into the feed back mechanism between spermatogenesis and gonadotropin level in man.
In The Human testis 1970, p. 231.
Sous la direction d'E. Rosemberg et C.A. Paulsen
Plenum Press - New-York.

121 - JOHNSEN (S.G.)

The stage of spermatogenesis involved in the testicular hypophyseal feed back mecanism in man.
Acta End. 64, (1970), 193 - 210.

122 - JOHNSEN (S.G.), CHRISTIANSEN (P.), FRANDSEN (V.A.), FROLAND (A.), NIELSEN (J.)

Analysis of a dexamethazone/chorionic test of adrenogonadal function in normal men as compared with dexamethazone test in normal women .
Acta End. 66, (1971), 587 - 605.

123 - JUNGCK (E.C.)et coll.

Effect of clomiphene citrate on spermatogenesis in the human - A preminimary report.
Fert. Ster. 1964, 15, (I), 40 - 43.

124 - KJESSLER (B.)

Andrologie 4 (1972) 219.

125 - KJESSLER (B.)

Facteurs génétiques dans la stérilité mâle humaine.
In Fécondité et stérilité du mâle
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité.
Paris - Juin 1972 - p. 205 - 225 - Ed. Masson et Cie.

126 - KJESSLER (B.) and WIDE (L.)

Follicle stimulating hormone (FSH) and interstitial cells stimulating hormone (ICSH) in relation to gametic out put in 643 males.
Acta End. 72 (1973), 243 - 256.

127 - KLEIN (P.), FERRIER (P.), AMMANN (F.)

La génétique de l'ectopie testiculaire.
Path. et Biol. 1963, 11, 1214.

128 - KLINEFELTER (H.F.), REIFENSTEIN (E.C.) and ALBRIGHT (F.)

J. Clin. Endocr. 2 : 615, 1942.

129 - KNAUT (H.), POTEMPA (J.)

Hodenretention und Fertilität.
Urol. Int., 1963, 15, 77.

130 - KOLODNY (R.C.), JACOBS (L.S.), MASTERS (W.H.), TORO (G.) and DAUGHADAY (W.H.)

Plasma gonadotrophins and prolactin in male homosexuals.
The LANCET, July 1, 1972, 18 - 20.

131 - KORMANO (M.) et al.

Thermography of varicocele.
Fert. Ster. 21, 558, July 1970.

132 - KOUMANS (J.), STEENO (O.), HEYNS (W.), MICHELSEN (J.P.)

Dehydroepiandrosterone sulfate, androsterone sulfate and corticoids in spermatic vein blood of patients with left varicocele.
Andrologie 1 : 87, 1969.

133 - de KRETSER (D.M.), BURGER (H.G.), FORTUNE (D.), HUDSON (B.), LONG (A.R.), PAULSEN (C.A.) and TAFT (H.P.)

Hormonal, Histological and chromosomal studies in adult males with testicular discorders.
J. Clin. End. 1972, 35, 392 - 401.

134 - KULIN (H.E.) and REITER (E.O.)

Gonadotropin suppression by low dose of oestrogen in men : Evidence for differential effects upon FSH and LH.
J. Clin. End. 1972, Vol. 35, N° 6, 836 - 839.

135 - LACY (D.), LOFTS (B.), KINSON (G.), HOPKINS (D.) and DOTT (H.)

Gen. Comp. Endocr., 5 : 693, 1965.

136 - LACY (D.) and PETTIT (A.J.)

Hormone production in the mammalian testis.
Brit. Med. Bull. 1970, 26, 87 - 91.

137 - LANE (J.W.)

Radiographic studies in varicocele.
US. Armed Forces med. J. 6 (1955), 1589.

138 - LARON Zvi et al.

Compensatory hypertrophy of testicule in unilateral cryptorchidism.
J. Clin. End. 29 : 1409 - 1413 - Nov. 69.

139 - LEDERER (J.) and BATAILLE (J.P.)

Avenir éloigné de la fonction endocrine dans la cryptorchidie bilatérale.
Ann. Endocrinologie Paris 28 : 252 - 5, Mars, Avril 1967.

140 - LEDWITH (J.W.) and WHIPPLE (R.J.)

Myotonica dystrophica : A case report, with sex chromatin studies.
Ann. Intern. Med. 54, 113 (1961).

141 - LEESON (R.C.)

An electron microscopic study of cryptorchid and scrotal human testes with special reference to pubertal maturation.
Invest. Urol. 3 : 498 , 1966.

141 bis - LELORIER (G.), SALAT (J.) et ROTMAN (J.)

Problèmes posés par l'autoimmunisation dans la stérilité masculine.
Gyn. Obst. (Paris), 1970, t. 69, n° 1, 23 - 34.

142 - LEONARD (J.M.), LEACH (R.B.), COUTURE (M.), PAULSEN (C.A.)

Plasma and urinary follicle - stimulating hormone levels in oligospermia.
J. Clin. ENd. 1972, 34, 209.

143 - LHERMITTE (P.) et DESROUESNE (Ch.)

L'hypotension orthostatique en pathologie nerveuse. La régulation orthostatique p. 192 - 198.
Table ronde Monte Carlo 31 Mai - 1er juin 1969 - SANDOZ éditions.

144 - LOFTS (B.)

In : Perspectives in endocrinology.
Barrington, E.J.W. and Barker Jorgensen C., eds
Academic Press, London and New York 1968 p. 239.

145 - LUNFENFELD (B.) et KATZ (M.)

Le traitement de l'infertilité masculine par les gonadotrophines et le clomiphène.
In : Fécondité et stérilité du mâle
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Paris - Juin 1972, p. 135 - 63 - Editions MASSON et Cie.

146 - LYON (R.P.) and BRUYN (H.B.)

Mumps Epid. Orchitis
Treatment by anesthétic block of the spermatic cord.
JAMA 196 - 736 - May 1966.

147 - Mac CULLAGH (D.R.) and SCHNEIDER (I.)

End. 27 (1940) 899.

148 - Mac CULLAGH (E.P.)

Recent Progr. Hormone Res.
2 (1948), 295.

149 - Mac CULLAGH (E.P.), and SCHAFFENBURG (C.A.)

The role of semineferous tubules in the production of hormones
Ann. N.Y. Acad. Sc. 55, 674 - 684, 1952.

150 - Mac CULLAGH (E.P.), BECK (J.C.) and SCHAFFENBURG (C.A.)

A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis, normal urinary FSH and low for normal ICSH : "Fertile Eunuchs".
J. Clin. End. May 1953, Vol. 13 N° 5.

151 - Mac ILREE (M.E.), PRICE (W.H.), COURT BROWN (W.M.), TULLOCH (W.S.), NEWSAM (J.E.), Mac LEAN (N.)

Chromosome studies on testicular cells from 50 subfertile men.
Lancet 1966, 2, 69 - 71

152 - Mac LEOD (J.), et GOLD (P.Z.)

The male factor in fertility and infertility. IV. Sperm morphology in fertile and infertile marriage.
Fert. and Ster. 1951, 2, 394.

153 - Mac LEOD (J.)

A possible factor in the etiology of human male infertility : Preliminary report.
Fert. Ster. 13, 29, 1962.

154 - Mac LEOD (J.)

A testicular response to a severe allergic reaction.
Fert. Ster. 13, 5311, 1962.

155 - Mac LEOD (J.)

Human seminal cytology as a sensitive indicator of the germinal epithélium.
Int. J. Fertil. 1964, 9, 281.

156 - Mac LEOD (J.)

Seminal cytology in the presence of varicocele.
Fert. Ster. 1965, 16, 735 - 57.

157 - Mac LEOD (J.)

The clinical implication of deviation in human spermatogenesis as evidenced in the seminal cytology and the exprerimental production of these deviations.
Proc. 5th - World Congr. Fert. Ster 563, 1966.

158 - Mac LEOD (J.)

Further observations on the role of varicocele in human male infertility.
Fert. Ster. 20, 545, 1969.

159 - Mac LEOD (J.)

The effects of urinary gonadotropins following hypophysectomy and in hypogonadotrophic eunuchoidism.
In : The Human Testis, 577 - 588.
Sous la direction d'E. Rosemberg et C.A. Paulsen -
Plenum Press, New York 1970.

160 - MADDOCK (W.A.) and NELSON (W.O)

The effects of chorionic gonadotrophin in adult men - Increased Estrogen and 17 ketosteroïde excretion, gynecomastia, Leydig cell stimulation and semineferous tubule damage.
J. Clin. Endocr., Vol. 12 n° 8 - 985, 1952.

161 - MANCINI (R.) et al

Cryptorchid and scrotal human testis. Cytological, cytochemical and quantitative studies.
J. Clin. Endocr. 1965, 25, 927.

162 - MANCINI (R.E.)

Action des différents types de gonadotrophines sur le testicule humain avant la puberté et dans les hypogonadismes post-pubertaires.
Conférence à la Société espagnole pour l'étude de la stérilité. XIe réunion - Madrid 17 - 18 Novembre 1967.

163 - MANCINI (R.E.), STEIGNER (A.C.), et PERES LLORET (A.)

Effect of gonadotrophins on the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients.
J. Clin. End. Avril 1969 Vol. 29 p. 467.

164 - MANCINI (R.E.)

Effect of urinary FSH and LH on the testicular function in hypogonadal patients.
In : The HUMAN TESTIS
Publié sous la direction de Rosemberg E. et PAULSEN C.A.
Plenum Press New York 1970 - 563 - 575.

164 bis - MANCINI (R.E.)

Immunological aspects of male infertility
In : The HUMAN TESTIS
Publié sous la direction de Rosemberg E. et PAULSEN C.A.
Plenum Press New York 1970 - 529 - 543.

165 - MANCINI (R.E.), VILAR (O.), DONINI (P.) and PERES LLORET (A.)

Effect of FSH and LH on the recovery of spermatogenesis in hypophysectomized patients.
J. Clin. End. 33, (Dec. 1971), 888 - 895.

166 - MANN (T.)

The biochemistry of semen and the male reproductive tract
Wiley, New York, 1964 p. 239.

167 - MARKEWITZ (M.), LATTIMER (J.K.) and VEENEMA (R.J.)

A comparative study of germ cells kinetics in the testes of children with unilateral cryptorchidism. A preliminary report.
Fert. Ster. 21, 11, 806, Nov. 1970.

168 - MAZUCCA (M.)

Essais d'étude au microscope électronique de biopsies testiculaires fonctionnelles.
Lille Médical 16, 515 - 534, 1971.

169 - MERLIN HARVEY (E.)

Azoospermia caused by colchicine. A case report.
Fert. Ster. vol. 23 Mars 1972 N° 3.

169 bis - METCHNIFOFF (F.)

Ann. Institut Pasteur - 1900, 14, 1 - 2.

170 - MICHELSON (L.)

Congenital anomalies of the ductus deferens and epididymis
The J. Of. Urology - Vol. 61 n° 2 384 - 390 February 1949.

171 - MILLET (D.)

Varicocèle et stérilité masculine.
Actualité en gynécologie et en obstétrique.
N° 4 - SANDOZ - 1971.

172 - MILLET (D.), PLACHOT (M.), NETTER (A.), de GROUCHY (J.)

Le caryotype dans la stérilité masculine.
In : Fécondité et stérilité du mâle.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Paris - Juin 1972 - Edit. Masson et Cie.

173 - MILLET (D.), FRANCHIMONT (P.), NETTER (J.P.), THEVENET (M.), THIEBLOT (P.), VENDRELY (E.), et NETTER (A.)

Les stérilités masculines secrétoires d'origine testiculaire. Corrélations histo hormonales (FSH - LH - Stéroïdes)
In : Fécondité et stérilité du mâle p. 119 - 134.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Ed. Masson et Cie Paris juin 1972.

174 - MONTAGNANI (A.), de LUCA (M.)

Rilievi morphologici in tema di teratospermia.
Min. Med., 60, 3744 - 3747, 1969.

175 - MOORESMITH (D.), OURA (C.), ZARBONI (L.)

Fertilizing ability of structurally abnormal spermatozoa.
NATURE Vol. 227, July 4 - 1970.

176 - de MORSIER (G.), et GAUTHIER (G.)

La dysplasie olfactogénitale.
Neuropathologie, endocrinologie, génétique. XXè assises de gynécologie (Strasbourg) 1964 - Masson éd. Paris.

177 - MOTTRAM (J.C.) et CRAMER (W.)

Quart J. Exp. Physiol. 13 (1923).

178 - MROUEH (A.) et coll.

Effect of clomiphene citrate on oligospermia.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1967, 98, (8), 1033 - 1036.

179 - MROUEH (A.)

The testis in anencephaly.
Int. J. Gynec. Obst. 1970 - 8 - 32 - 37.

180 - NANKIN (H.R.), FIELD (J.B.), TROEN (P.)

Clomiphene theory in hypogonadotrophism with defective olfactions.
Ann. Int. Med. 1970, 73, 660.

181 - NETTER (A.), GORINS (A.), MILLET (D.), FRANCHIMONT (P.)

Etude des fonctions hypothalamo hypophysaires dans 1 cas de dysplasie olfactogénitale.
Ann. d'Encrinologie, Paris, 1971 - Tome 32, n° 6, 845 - 854.

182 - NETTER (A.) et MILLET (D.)

Les oligoasthenospermies.
Rev. du Praticien, Tomme XXI, N° 2, 1971, p. 225 - 223.

183 - NETTER (A.)

Traitement de la stérilité masculine.
Fécondité et stérilité du mâle.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité.
Paris, Juin 1972, p. 395 - 414. Ed. Masson et Cie.

183 bis - NETTER (A.), SERMENT (H.), CODACCIONI (J.L.)

Anomalies ovulaires et foetale d'origine spermatique.
Path. et Biol. 1963, 11, 1278.

184 - NEUMAN (F.), VON BERSWORDT - WALLRABE (R.), ELGER (W.), STEINBECK (H.), HAHN (J.D.), and KRAMER (M.)

Aspects of androgen dependent events as studied by antiandrogens.
Recen. Progr. Horm. Res. 1970, 26, 337 - 405.

185 - NICOLE (R.) and SPINDLER (B.)

Prognosis as to fertility following operations for cryptorchidism in children.
Hormoon (OSS) 3 : 6 - 1964.

186 - NISSIM (Y.A.)

Increased pituitary gonadotrophine activity after degeneration of semineferous tubules induced by nitrofurazone.
LANCET 1957 - 304 - 305.

187 - ORGEBIN CRIST. (M.C.)

Sperm maturation in rabbit epididymis.
Nature (London) 1967, 216, 816 - 818.

188 - ORGEBIN CRIST (M.C.), DYSON (A.L.M.) et DAVIES (J.)

Contribution à l'étude de la maturation des spermatozoïdes - Contrôle hormonal.
Fécondité et stérilité du mâle - acquisitions récentes - 227 - 254.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Paris Juin 1972 - édit. MASSON et Cie.

189 - PALTI (Z.)

Psychogenic male infertility.
Psychosom. med. July August 69, 31 : 326 - 330.

190 - PARVINEN (M.), HURME (P.), NIEMI (M.)

Penetrations of exogenous testosterone, pregnenolone, and cholesterol into the semineferous tubules of the rat.
End. 87, 1082 - 1084, 1970.

191 - PAULSEN (C.A.), ESPELAND (D.H.) et MICHALS (E.L.)

Effects of HCG, HMG, HLH, and HGH administration on testicular function.
In the human testis.
Publié sous la direction de Rosemberg E. and C.A. Paulsen
Plenum Press, New York, 1970, 547 - 562.

192 - PELISSIER (C.), MILLET (D.) et NETTER (A.)

Le cyclofenil dans le traitement de la stérilité masculine secrétoire.
Fécondité et stérilité du mâle.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité. Juin 1972 - p. 183 - 187 - Edit. Masson et Cie.
PARIS.

193 - PETERSEN (N.T.), MIDGLEY (A.R.) and JAFFE (R.B.)

Regulation of human gonadotropins - III - LH ans FSH in sera from adult males.
J. Clin. End. 1968, 28, 1473.

194 - POTTS (I.F.)

A clinical evaluation of two types of therapy for male infertility : Ligation of varicocele and clomid.
Med. J. Australia 1968, 1, (I), 707 - 710.

195 - PROCOPE (B.J.)

Effect of repeated increase of body temperature on human sperm cells.
Int. J. Fertil. 10 : 333, 1965.

196 - QUESADA (E.M.)et al.

Genital infection and sperm agglutinating antibodies in infertile men.
J. Urol. 1968, 99 - 106.

197 - RABOCHI (I) and STARKA (L.)

Hormonal activity in men with varicocele.
Fert. Ster. 1971, 22, 152.

198 - ROBINSON (J.N.) and ENGLE (E.T.)

Some observations on the cryptorchid testis
J. Urol. 1954, 71, 726.

199 - ROSEN (S.W.) and WEINTRAUB (B.D.)

Monotropic increase of serum FSH correlated with low sperm count in young men with idiopathic oligospermia and aspermia.
J. Clin. End 1971, 32, 410.

200 - ROSENFIELD (R.), EBERLEIN (W.) and BON GIOVANNI (A.)

Measurement of plasma testosterone by means of competitive protein binding analysis.
J. Clin. Endocr. 1969, 29, 854 - 859.

201 - ROWLEY (M.J.) and HELLER (C.G.)

The testosterone rebound phenomenon in the treatment of male infertility.
Fert. ans Ster. 33, 7, 498 - 504 - July 1972.

202 - RUBIN (Ph.), MATTEI (A.), CESARINI (J.P.), LAFFARGUE (P.), VAGUE (J.)

Etude en microscopie électronique de la cellule de leydig dans la maladie de Kilnefelter en période pré, per et post pubertaires.
Ann. Endocrin. Paris Sept-Oct. 71, p. 671 - 688.

203 - RUSSEL (J.K.)

Varicocele, Age and fertility.
Lancet 1957, 3 : 222.

204 - RUSSEL (J.K.)

Varicocele in groupe of fertile and subfertile males
Brit. Med. J., 1, 1231, 1954.

205 - SANTEN (R.S.) and coll.

Long term stimulation with clomiphene citrate in hypogonadal males.
Clin. Res. 1971, 19, 129.

206 - SAXENA (B.B.), LEYNDECKER (G.), CHEN (W.), GANDY (H.M.) and PETERSON (R.E.)

Radioimmunoassay of FSH and LH by chromatoelectrophorese
Acta Endocr. Suppl. (142) 62 : 185, 1969.

207 - SCHIRREN (C.)

Histology of undescended testis and the spermatogram of hormone treated and surgical treated patients with mal-descent.
Hormoon (OSS) 3 : 6, 1964.

208 - SCHIRREN (C.)

The spermatogram of patients with cryptorchidism.
A follow up study
Acta Med. Acad. Sci Hung 22 - 161 - 172, 1966.

209 - SCHIRREN (C.) and FANDER (H.A.)

Genitalimfectionen des Mannes und ikre Ausirerkungen aut die spermatozoen motilitat.
Med. Welt. 1 : 45 - 1966.

210 - SCHROFFNER (W.G.) et FURTH (E.D.)

Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome)
Unresponsive to clomiphene citrate.
J. Clin. Endocr. 1970, 31, 267.

211 - SCHOLLER (R.), GRENIER (J.), CASTANIER (M.)

Réponse du testicule normal à la stimulation par les gonado-trophines chorioniques.
Taux des oestrogènes dans l'urine, le plasma et le sperme.
Ann. Endocr. (Paris), 33, 299 - 300, 1972.

212 - SCHOLLER (R.), GRENIER (J.), CASTANIER (M.), DI MARIA (G.), NIAUDET (C.), MILLET (D.) et NETTER (A.)

Concentrations de l'oestradiol 17 β, de l'oestrone et de la testosterone dans la veine spermatique de l'homme.
Compte rendu de l'Académie des sciences 1973 - (A paraître)

213 - SCHOYSMAN (R.)

Cure chirurgicale de la stérilité masculine.
Compte-rendu des journées gynéco-endocrinologiques de l'Hôpital Necker. 1970 - 101.

214 - SCHOYSMAN (R.)

La chirurgie andrologique.
In : Fécondité et stérilité du mâle.
Colloque de la Soc. Nat. pour l'étude de la stérilité et de la fécondité - Juin 1972 - p. 277 - 293.

Edité par Masson et Cie (Paris).

215 - SCORER (C.G.)

A treatment of undescended testicle in infancy.
Arch. Dis. Childh. 1957, 32, 520.

216 - SCOTT (C.S.)

The subfertile man : A study of certain aspects
M.D. Thesis, University of Glasgow - 1960.

217 - SCOTT (L.S.)

Unilateral cryptorchidism ; subsequent effects on fertility
J. Reprod. Fertil. 2 : 54, 1961.

218 - SCOTT (L.S.)

Fertility in cryptorchidism.
Proc. Roy. Soc. Med. 55 : 1047, 1962.

219 - SCOTT (L.S.) et YOUNG (D.)

Varicocele : a study of its effect on human spermatogenesis and of the results produced by spermatic vein ligation.
Fert. Ster. 1962, 13, 325.

220 - SCOTT (L.S.)

Delayed treatment of cryptorchidism with subsequent infertility.
Fert and Ster Vol 18, n° 6, 1967.

221 - SEBAOUN (J.) et al.

Application of the determination of urinary testosterone gly-
curo curonide and of plasma free testoterone to the study of
leydig cell function in Klinefelter desease. - Préliminary
results. résults.
Ann. Endocr. Paris 26, 789, Nov.-Dec. 1965.

222 - SEGUY (E.)

Ectopie testiculaire et stérilité masculine.
Thèse, Paris, 1961.

223 - SERRA (A.)

Locaizazioni non communi di lepra genitale (Uncommon locali-
zation of genital leprosy)
Boll. Sez. Reg. Soc. Italiana Dermat. Sifil.
16 : 375, 1937 ; abstracted in Internat J. Leprosy, 8, 127 -
1940.

223 bis - SHIRAI (M.), MATSUSHITA (S.), KAGAYAMA (M.), ICHIGO (S.),
TAKENCHI (M.)

Histological changes of the scrotal testis in unilatéral
cryptorchidism.
Tohoku J. Exp. Med. 1966, 90, 363 - 373.

224 - SHY (G.M.), DRAGER (G.A.)

A neurological syndrome associated with orthostatic hypo-
tension.
Arch. Neurol. 1960, 2 (5), 511 - 527.

225 - SKAKKEBAEK (W.E.)

Two types of tubules containing only sertoli cells in adults
with klinefelter syndrome.
Nature 223 : 643 - 5, 9 August 1969.

226 - SOHVAL (A.R.)

Histopathology of cryptorchidism. A study based upon the comparative histology of retained ans scrotal testis from birth to maturity.
Amer. J. Med. 1954, 16, 346.

227 - SOKOL (A.) et al.

Transactions.
American Society for artificial internal organs.
13, 51, 1967.

228 - SOULAIRAC (A.) et SAULAIRAC (M.L.)

Effects de lésions hypothalamiques sur le comportement sexuel et letractus génital du rat mâle.
Ann. Endocrin. (Paris) 1956, 17, 731 - 745.

229 - SOULAIRAC (A.) et SOULAIRAC (M.L.)

Rhinencéphale et structures épithalamo épiphysaires (introduction à l'étude neuro endocrinienne de la glande pinéale).
Ann. Endocr. (Paris) 1963, 24, 197 - 203.

230 - SOULAIRAC (A.) et SOULAIRAC (M.L.)

Contrôle nerveux central extrahypophysaire de la fonction testiculaire.
Actualités endocrinologiques - Mai 1967 - 37 - 47.

231 - SPORK (M.R.) and MITCHELL (J.P.)

Retrospective study of 200 maldescended testicles and results of follow up.
J. Reprod. Fertil. 20 : 365 ; 1969.

232 - STAMEY (T.A.), MEARES (E.M.) et WINNINGHAM (G.)

Chronic bacterial prostatis and the diffusion of drugs into prostatic fluid.
J. Urol. 1970, 103 - 187.

233 - STEINBERGER (E.), SMITH (K.D.), PERLOFF (W.H.)

Spermatogenesis in klinefelter syndrome
J. Clin. End. Oct. 65 - Vol. 25,1325 - 1330.

234 - STEINBERGER (E.)

Pituitary total gonadotropin, FSH and LH in orchidectomized ans cryptorchid rats
End. 1966, 79, 912 - 920.

235 - STEINBERGER (E.), FISHER (M.), SMITH (K.D.)

Relation of in vitro metabolism of steroids in human testicular tissue to histologic and clinical findings.
In : The Human TESTIS 1970, 439 - 455.
Sous la direction de Rosemberg E. and C.A. Paulsen.
Plenum Press. Edit. New York, London.

236 - STEINBERGER (E.)

Hormonal control of mammalian spermatogenesis.
Physiological Reviews Vol. 51, n° 1, Janvier 1971.

237 - STEPHENSON (J.D., O'SHAUGHNESSY (E.J.)

Hypospermia and its relationship to varicocele and intra scrotal temperature.
Fert. Ster. 1968, 19, 110.

238 - STIEVE (H.)

Der Eingluss dis Nerven System auf Ban und Tatigkeit der Geschlechtorgane des Menschen.
THIEM, Stuttgart 1962.

239 - SWERDLOFF (R.S.) and ODELL (W.D.)

Some aspects of the control of secretion in LH and FSH in humans.Gonadotropins 1968.
Sous la direction d'E. Rosemberg - Gerou X. Edt. LOS ALTOS
155 - 162 - 1968.

240 - TAIRA (A.M.) and TARKHAN (A.A.)

The role of the testis in the release of gonadotrophins from the hypophysis.
Acta Endocr. 40, 175 - 187, 1962.

241 - TALAAT (M.) and LAWRENCE (K.)

Impairment of spermatogenesis and libido through antibodies to luteinizing hormone.
Fert. and Ster. Février 71, VOL. 22, n° 2 - 113 - 118.

242 - TEA (N.G.T.), GRENIER (J.), SCHOLLER (R.)

Taux des oestrogènes dans le plasma seminal. Comparaison avec le spermogramme.
Ann. Endocr. Paris 33, 297 - 298, 1972.

243 - TEAGUE (N.S., BOYARSKY (S.), GLENN (J.F.)

Interference of human spermatozoa mobility by Escherichia Coli.
Fert. Ster. 1971, 22, 281.

244 - TESSLER (A.N.), KRAHN (H.P.)

Varicocele ans testicular temperature.
Fert. Ster. 17, 201, 1966.

245 - TONUTTI (E.)

1 sym. Dtsch. Ges. Endokrin. 19 - 53, (1955), 46.

246 - TRELLER (J.O.),GUTTIEREZ (C.), ARANIBAR (A.), PAOLOMINO (Y.L.)

Estudio anatomico-clinico de la enfermedad de steinert.
Rev. Neuro. psiquiat. 19, 139, 1956.

247 - TULLOCH (W.S.)

Varicocele in subfertility - Results of treatment
Brit. Med. J. 2, 355, 1955.

248 - TULLOCH (W.S.)

Considerations of sterility - Subfertility in the male -
Tr. Edinburg.
Obst. Soc. - Edinburgh M.J. 59 : 29, 1952.

249 - UEHLING D.T.

Fertility in men with varicocele.
International Journal of fertility - Jan - March 1968, 13,
1, 58 - 60.

250 - VARANGOT (J.) et PAUPHILET (R.)

Données générales sur les problèmes étiologiques et les résultats thérapeutiques dans la stérilité conjugale.
R. Prat. Tome XIV, N° 23, 2851 - 2858 - Sept. 1964.

250 bis - VOISIN (G.A.) et TOULLET (F.)

Réactions d'hypersensibilité et anticorps sériques envers les autoantigènes de spermatozoïdes.
Relations avec le mécanisme de l'orchite spermatogénétique autoimmune.
Ann. Institut Pasteur, 1969, 116, 579 - 601.

251 - WIELAND (R.G.), ANSARI (A.H.), KLEIN (D.E.), DOSHI (N.S.), HALLBERG (H.C.) and CHEN (J.)

Idiopathic oligospermia - Control observations and response to cis clomiphene.
Fert. and Ster. July 1972, 23, 7, 471.

252 - WILHEM (S.F.)

Sterility in the male.
Oxford, London, 1937.

253 - WOLFROM (M.H.)

Psychisme et stérilité. Etude critique.
Rev. Franc. Gynec. Obstet. 48 : 145, 1953.

254 - YOUNG (D.)

Stud. Fertil. 5 : 27, 1953.

255 - YOUNG (D.H.)

Influence of varicocele on spermatogenesis
Brit. J. Urol. (London) Dec. 1965, 28, 426.

256 - ZONDEK (B. et al)

Variations in spermatogenesis of oligospermic men.
Nature (London) - 1948 - 161 - 176.

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur FAUVERT

Vu, le Doyen de la Faculté

BEAUJON - BICHAT

M. le Professeur BAUMANN

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET